

ISSN 2542-1174



**JOURNAL**  
**of SIBERIAN**  
**MEDICAL**  
**SCIENCES**

Vol. 9  
2025 **2**

**OPEN  
ACCESS**

# JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

**Том 9, № 2 (2025)**Выходит 4 раза в год  
Издается с 2017 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири» (год издания 2006). Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 от 28 февраля 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ, зарегистрирован в CrossRef с 2018 г., все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Редакция журнала соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics — COPE).

Статьи, представленные к публикации в журнале, проходят независимое рецензирование и проверяются на оригинальность. При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник обязательна.

Журнал распространяется бесплатно. Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны. Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

*Маринкин И.О.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*Поспелова Т.И.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

*Кузнецова В.Г.*, д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Захарова К.Л.*, редактор Издательско-полиграфического центра, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

*Воевода М.И.*, д-р мед. наук, проф., директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

*Громб С.*, д-р медицины, проф., руководитель департамента судебной медицины университета Сегален (Бордо, Франция)

### УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. Тел./факс: +7 (383) 222-32-04.  
E-mail: [rector@ngmu.ru](mailto:rector@ngmu.ru), Web: [www.ngmu.ru](http://www.ngmu.ru)

*Давидович И.М.*, д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

*Жданов В.В.*, д-р мед. наук, проф., директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

*Локишин В.Н.*, д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA (Казахстан, Алматы)

*Пузырев В.П.*, д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики, зав. кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

*Ружичка Т.*, д-р медицины, проф., руководитель департамента дерматологии и аллергологии Мюнхенского университета имени Людвига и Максимилиана (Мюнхен, Германия)

*Семенов В.М.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Витебск)

*Федерико М.*, д-р медицины, проф., руководитель кафедры медицинской онкологии, отдел диагностической медицины, клиники и общественного здравоохранения, Университет Модены и Реджо-Эмилии (Италия, Модена)

*Шкурупий В.А.*, д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

### АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Тел./факс: +7 (383) 229-10-82.  
E-mail: [mos@ngmu.ru](mailto:mos@ngmu.ru), Web: <http://jsms.ngmu.ru>

## 3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

*Абрамович С.Г.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

*Биттер И.*, д-р медицины, проф. департамента психиатрии и психотерапии, Университет Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

*Евстропов А.Н.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

*Карбышева Н.В.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

*Коваленко А.В.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово)

*Кулешов В.М.*, д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

*Курушина О.В.*, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

*Молчанова Е.Е.*, д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)

*Момот А.П.*, д-р мед. наук, проф. кафедры сестринского дела, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

*Мордык А.В.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет (Омск)

*Нильсон П.*, д-р медицины, проф. департамента клинических наук, Лундский университет (Швеция, Лунд)

*Охлопков В.А.*, д-р мед. наук, проф., ректор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва)

*Сагитова Г.Р.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань)

*Самойлова Ю.Г.*, д-р мед. наук, проф., руководитель Центра клинических исследований, зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, проф. кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

*Селятицкая В.Г.*, д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

*Сенькевич О.А.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

*Смагина И.В.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

*Трофименко И.Н.*, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

*Федоров И.А.*, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

*Филинко О.В.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

*Хардикова С.А.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

*Хохлова З.А.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Новокузнецк)

*Хрянин А.А.*, д-р мед. наук, проф. кафедры дерматологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

*Цхай В.Б.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

*Шапошник И.И.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

*Яхонтов Д.А.*, д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

## 3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

*Алябьев Ф.В.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

*Казачков Е.Л.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

*Логвинов С.В.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

*Надеев А.П.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

*Петрек М.*, д-р медицины, проф., руководитель департамента патологической физиологии Университета Полацкого (Чехия, Оломоуц)

*Савченко С.В.*, д-р мед. наук, проф. кафедры судебной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

*Сазонова Е.Н.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

*Шевела А.И.*, д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

## 3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

*Белоусов М.В.*, д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

*Жариков А.Ю.*, д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

*Каракулова Е.В.*, д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

*Лаврентьева Л.И.*, д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

*Мадонов П.Г.*, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

*Фоминых С.Г.*, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, Омский государственный медицинский университет (Омск)

*Шертаева К.Д.*, д-р фарм. наук, проф., зав. кафедрой организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

# JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 9, No. 2 (2025)

Quarterly  
Founded in 2017

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is a successor to the "Medicine and Education in Siberia" online media that has been published since 2006. By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the List of periodicals recommended for the publication of works by applicants for scientific degrees.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Registration certificate PI No. FS 77-72398 dated Febr. 28, 2018.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is indexed in the RSCI, registered in CrossRef since 2018, all articles are indexed using a DOI digital identifier.

The editors of the journal observe the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the journal are independently reviewed and checked for originality. When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, reference to the source is required.

The magazine is distributed free of charge. Distribution area: Russian Federation, CIS countries, foreign countries. The electronic version (annotated content) is available at: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

## EDITORIAL COUNCIL

### CHAIRMAN

*Marinkin I.O.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

### EDITOR-IN-CHIEF

*Pospelova T.I.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

### DEPUTY CHIEF EDITOR

*Kuznetsova V.G.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

### EXECUTIVE SECRETARY

*Zakharova X.L.*, editor of the Publishing and Printing Center, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

*Voevoda M.I.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

*Gromb S.*, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Bordeaux Segalen University (France, Bordeaux)

*Davidovich I.M.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

*Zhdanov V.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (RAS) (Tomsk)

*Lokshin V.N.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of International Clinical Center for Reproductology PERSONA (Kazakhstan, Almaty)

*Puzyrev V.P.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Scientific Research Institute of Medical Genetics, Head of the Department of Medical Genetics (Tomsk)

*Ruzicka Thomas*, MD, PhD, Prof., Head of Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University of Munich (Germany, Munich)

*Semyonov V.M.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus)

*Federico M.*, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Medical Oncology, Department of Diagnostic Medicine, Clinical and Public Health Care of the University of Modena and Reggio Emilia (Italy, Modena)

*Shkurupiy V.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

### FOUNDER

Novosibirsk State Medical University:  
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04  
E-mail: [rector@ngmu.ru](mailto:rector@ngmu.ru), Web: [www.ngmu.ru](http://www.ngmu.ru)

### EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

Novosibirsk State Medical University:  
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82.  
e-mail: [mos@ngmu.ru](mailto:mos@ngmu.ru), web: <http://jsms.ngmu.ru>



## EDITORIAL BOARD

### 3.1. CLINICAL MEDICINE

*Abramovich S.G.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Physiotherapy and Balneology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

*Bitter Istvan*, MD, PhD, Prof., Chair Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University (Hungary, Budapest)

*Evtropov A.N.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

*Karbyшева N.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

*Kovalenko A.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University (Kemerovo)

*Kuleshov V.M.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

*Kurushina O.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University (Volgograd)

*Molchanova E.E.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

*Momot A.P.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Nursing, Altai State Medical University (Barnaul)

*Mordyk A.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (Omsk)

*Nilsson Peter M.*, MD, Prof., Department of Clinical Sciences, Lund University (Lund, Sweden)

*Okhlopov V.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology (Moscow)

*Sagitova G.R.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University (Astrakhan)

*Samoilova J.G.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Prof. of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk)

*Selyatitskaya V.G.*, MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology,

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

*Senkevich O.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology with the Course of Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

*Smagina I.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

*Trofimenko I.N.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

*Fedorov I.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

*Filyuk O.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University (Tomsk)

*Khaidikova S.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University (Tomsk)

*Khokhlova Z.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Novokuznetsk)

*Khryanin A.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

*Tskhay V.B.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

*Shaposhnik I.I.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

*Yahontov D.A.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

### 3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

*Alyabev F.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

*Kazachkov E.L.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological

Anatomy and Forensic Medicine named after prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

*Logvinov S.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice Rector for Study, Head of the Department of Histology, Fetology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk)

*Nadeev A.P.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

*Petrek Martin*, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Palacký University of Olomouc (Czech Republic, Olomouc)

*Savchenko S.V.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

*Sazonova E.N.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

*Shevela A.I.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

### 3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

*Belousov M.V.*, MD, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University (Tomsk)

*Zharikov A.Yu.*, Dr. Sci. (Biol.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Vice-Rector for Research and Innovation, Altai State Medical University (Barnaul)

*Karakulova E.V.*, Dr. Sci. (Pharm.), Prof. of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University (Tomsk)

*Lavrenteva L.I.*, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Dean of the Faculty of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

*Madonov P.G.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

*Fominykh S.G.*, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University (Omsk)

*Shertaeva K.D.*, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Affairs, South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan, Shymkent)

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Кайгородова Е.В., Ковалёв О.И., Грищенко М.Ю., Вторушин С.В.** Особенности экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 при серозном раке яичников . . . . . 7
- Юрина Н.В., Агеева Т.А., Леонтьев Д.В., Кливер Е.Э., Сергеева И.Г.** Комплексная морфологическая характеристика воспалительных элементов кожи у детей с неопределенной клинической картиной дерматоза в сравнении с типичными формами псориаза и атопического дерматита у детей и взрослых . . . . . 19
- Щербакова Е.А., Истомина Н.Г., Баранов А.Н., Гржибовский А.М.** Роль ультразвуковых показателей и клинико-анамнестических данных при поздней задержке роста плода как потенциальных факторов риска госпитализации новорожденных в ОРИТ . . . . . 32
- Тихомирова Ю.И., Карабинцева Н.О., Метелева Е.С., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Зеликман М.В.** Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом . . . . . 44
- Брова Ю.А., Ярошенко Л.А.** Особенности амбулаторной курации пациентов с ИБС . . . . . 54
- Бородина Г.Н., Ахалина Д.И., Мершалова А.А., Елясин П.А.** Антропометрические данные детей 7–8 лет Алтайского края . . . . . 63
- Фомина К.А., Беров В.И.** Морфологическая оценка фолликулов щитовидной железы половозрелых крыс после хронической интоксикации организма парами толуола и коррекции изменений эхинацеей пурпурной . . . . . 72

### ОБЗОРЫ

- Буланов Д.В., Соловьева А.М.** CD117-позитивный рак яичника: обзор литературы . . . . . 83
- Каравозова А.Е., Менищикова В.Е., Карцева Т.В., Рябиченко Т.И., Обухова О.О.** Этиопатогенетические аспекты использования пробиотических препаратов у пациентов с ожирением и избыточной массой тела . . . . . 97
- Баландин А.А., Тиунова В.В., Баландина И.А.** Причины возрастной алопеции с точки зрения современной морфологии . . . . . 112

---

## CONTENTS

---

---

### ORIGINAL RESEARCHES

---

- Kaigorodova E.V., Kovalev O.I., Grishchenko M.Yu., Vtorushin S.V.** Features of the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 in serous ovarian cancer. . . . . 7
- Yurina N.V., Ageeva T.A., Leontyev D.V., Kliver E.E., Sergeeva I.G.** Comprehensive morphological characteristics of skin lesions in children with an undetermined clinical picture of dermatosis in comparison with typical forms of psoriasis and atopic dermatitis in children and adults. . . . . 19
- Shcherbakova E.A., Istomina N.G., Baranov A.N., Grjibovski A.M.** Role of ultrasound parameters and clinical anamnestic data in late-onset fetal growth restriction as potential risk factors for neonatal admission to the intensive care unit . . . . . 32
- Tikhomirova Yu.I., Karabintseva N.O., Meteleva E.S., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Zelikman M.V.** A study of the stability of solid dispersions of albendazole obtained by mechanochemical solid-phase synthesis . . . . 44
- Brova Yu.A., Yaroshenko L.A.** Features of the outpatient management in ischemic heart disease. . . . . 54
- Borodina G.N., Akhalina D.I., Mershalova A.A., Elyasin P.A.** Anthropometric parameters of 7–8-year-old children living in the Altai territory . . . . . 63
- Fomina K.A., Berov V.I.** Morphological assessment of thyroid follicles in mature rats after chronic intoxication with toluene vapors and correction of changes with *Echinacea purpurea* . . . . . 72

---

### REVIEWS

---

- Bulanov D.V., Soloveva A.M.** CD117-positive ovarian cancer: a literature review. . . . . 83
- Karavozova A.E., Menshchikova V.E., Kartseva T.V., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O.** Etiopathogenetic aspects of the use of probiotics in obese and overweight patients . . . . . 97
- Balandin A.A., Tiunova V.V., Balandina I.A.** The causes of age-related alopecia from the point of view of modern morphology . . . . . 112

## Особенности экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 при серозном раке яичников

Е.В. Кайгородова<sup>1, 2</sup>, О.И. Ковалёв<sup>2</sup>, М.Ю. Грищенко<sup>2, 3</sup>, С.В. Вторушин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

<sup>3</sup>ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Рак яичников (РЯ) представляет вторую по частоте причину смерти от гинекологического рака, при этом серозный рак является наиболее распространенным и агрессивным типом из всех гистологических вариантов. Поиск новых биомаркеров и мишеней для таргетной терапии РЯ является актуальной задачей онкогинекологии. В последние годы внимание исследователей приковано к изучению белков теплового шока (Heat shock proteins – Hsp), которые представляют собой молекулярные шапероны, синтезирующиеся в ответ на стрессовые факторы, способствующие рефолдингу поврежденных белков и восстановлению их клеточных функций. Молекулярные шапероны участвуют в поддержании гомеостаза клетки, регуляции активности онкогенов и опухолевых супрессоров.

**Ц е л ь .** Изучить особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 при серозном РЯ в сравнении с пограничными опухолями, с учетом внутриклеточной локализации и потенциального диагностического значения этих маркеров.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** В исследование были включены 23 пациентки с впервые установленным серозным РЯ и 6 женщин с пограничными опухолями яичников I–IIIc стадии по FIGO (средний возраст  $53,4 \pm 8,1$  года), проходившие лечение в Томском НИИ онкологии и/или Томском областном онкологическом диспансере. Материалом для исследования служили парафиновые блоки биопсийного и операционного материала опухолевой ткани, полученные на этапе лапароскопического хирургического стадирования до начала лечения. Методом иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания определяли внутриклеточную локализацию Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных клетках.

**Р е з у л ь т а т ы .** В ходе ИГХ исследования выявлено, что презентация Hsp27 в опухолевых клетках при подсчете по цитоплазме и ядру выше, чем в строме, в 10,48 и 7,41 раза соответственно; презентация Hsp90 в опухолевых клетках выше в цитоплазме и ядрах, чем в клетках стромы, в 40,42 и 86,67 раза соответственно. Количество Hsp27-положительных опухолевых клеток выше в 3,2 раза количества Hsp90-положительных опухолевых клеток в ткани серозной аденокарциномы яичников ( $p = 0,0006$ , критерий Вилкоксона). При пограничных опухолях яичников количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток значительно меньше, чем при РЯ (критерий Манна – Уитни  $p < 0,0001$  и  $p = 0,0018$  соответственно).

**З а к л ю ч е н и е .** Значительная разница в презентации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в клеточных компартментах опухолевых и стромальных клеток, а также более чем четырехкратное увеличение данного маркера при серозной карциноме яичников, по сравнению с пограничными опухолями, указывают на диагностическую и прогностическую роль Hsp27 и Hsp90 при иммуногистохимической диагностике РЯ, а также перспективы таргетной терапии, направленной на модуляцию активности Hsp27 и Hsp90.

**Ключевые слова:** молекулярные шапероны, Hsp27, Hsp90, серозный рак яичников, иммуногистохимия.

**Образец цитирования:** Кайгородова Е.В., Ковалёв О.И., Грищенко М.Ю., Вторушин С.В. Особенности экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 при серозном раке яичников // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-7-18

Поступила в редакцию 26.03.2025  
Прошла рецензирование 22.05.2025  
Принята к публикации 28.05.2025

Автор, ответственный за переписку  
Кайгородова Евгения Викторовна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: zlobinae@mail.ru

Received 26.03.2025  
Revised 22.05.2025  
Accepted 28.05.2025

Corresponding author  
Evgeniya V. Kaigorodova: Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia.  
E-mail: zlobinae@mail.ru

## Features of the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 in serous ovarian cancer

E.V. Kaigorodova<sup>1, 2</sup>, O.I. Kovalev<sup>2</sup>, M.Yu. Grishchenko<sup>2, 3</sup>, S.V. Vtorushin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Ovarian cancer (OC) represents the second most common cause of death from gynecologic cancer, with serous cancer being the most common and aggressive of all histologic variants. The search for new biomarkers and therapeutic targets for the OC treatment is an urgent task of gynecologic oncology. In recent years, researchers have focused their attention on the study of heat shock proteins (Hsps), which are molecular chaperones synthesized in response to stress factors exposure and contributing to the refolding of damaged proteins and restoring their cellular functions. Molecular chaperones are involved in maintaining cell homeostasis, regulating the activity of oncogenes and tumor suppressors.

**A i m .** To study the features of the Hsp27 and Hsp90 expression in serous OC compared with borderline ovarian tumors, taking into account the intracellular localization and the potential diagnostic value of these markers.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** The study included 23 patients with newly diagnosed serous OC and 6 women with FIGO stage I–IIIC borderline ovarian tumors (mean age  $53,4 \pm 8,1$  years) who were treated at the Tomsk Research Institute of Oncology and/or Tomsk Regional Oncological Center. The study objects were paraffin blocks from tumor tissue obtained during biopsy and surgery intervention during laparoscopic surgical staging before the treatment. The intracellular localization of Hsp27 and Hsp90 in tumor and stromal cells was determined by immunohistochemical (IHC) staining.

**R e s u l t s .** The IHC study revealed that the expression of Hsp27 in tumor cells, when calculated by cytoplasm and nucleus, is 10,48 and 7,41 times higher than in the stroma, respectively; the expression of Hsp90 in tumor cells is 40,42 and 86,67 times higher in cytoplasm and nuclei than in stromal cells, respectively. The count of Hsp27-positive tumor cells is 3,2 times higher than the count of Hsp90-positive tumor cells in tissue of ovarian serous adenocarcinoma ( $p = 0,0006$ , Wilcoxon test). In borderline ovarian tumors, the count of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells is significantly lower than in OC ( $p < 0,0001$  and  $p = 0,0018$ , respectively, Mann-Whitney test).

**C o n c l u s i o n .** The significant difference in the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 in the cellular compartments of tumor and stromal cells, as well as a more than fourfold increase in this marker in serous ovarian carcinoma compared with borderline tumors show the diagnostic and prognostic role of Hsp27 and Hsp90 in the immunohistochemical diagnosis of OC, as well as the prospects of Hsp27 and Hsp90 activity modulation targeted therapy.

**Keywords:** molecular chaperones, Hsp27, Hsp90, serous ovarian cancer, immunohistochemistry.

**Citation example:** Kaigorodova E.V., Kovalev O.I., Grishchenko M.Yu., Vtorushin S.V. Features of the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 in serous ovarian cancer. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-7-18

### ВВЕДЕНИЕ

Одной из очень серьезных и важных проблем всемирного здравоохранения является рак яичников (РЯ), который представляет вторую по частоте причину смерти от гинекологического рака [1]. При этом серозный рак – наиболее распространенный и агрессивный тип из всех гистологических вариантов РЯ [2]. Одной из причин неблагоприятного прогноза у больных РЯ является поздняя диагностика заболевания [3, 4]. Долгое время течение опухолевого процесса остается бессимптомным вплоть до развития диффузного канцероматоза брюшины, который проявляется вздутием живота и желудочно-

### INTRODUCTION

One of the most serious and important problems of global health care is ovarian cancer (OC), which is the second most common cause of death from gynecological cancer [1]. At the same time, serous OC is the commonest and aggressive type of all the histological variants of cancer [2]. One of the reasons for unfavorable prognosis in patients with OC is the late diagnosis of the disease [3, 4]. For a long time, the tumor process remains asymptomatic until developing diffuse peritoneal carcinomatosis which is manifested by abdominal bloating and gastrointestinal symptoms [5]. Currently, only 20% of OC cases are diagnosed at stages I–II. Most cases are diagnosed at



кишечными симптомами [5]. В настоящее время только 20 % случаев РЯ диагностируется на стадиях I–II. Большинство случаев диагностируется на стадиях III (51 %) и IV (29 %), когда 5-летняя выживаемость составляет менее 30 % [3, 4]. В связи с этим поиск новых биомаркеров и мишеней для таргетной терапии РЯ является актуальной задачей онкогинекологии.

В последние годы внимание исследователей приковано к изучению белков теплового шока (Heat shock proteins – Hsp), которые представляют собой молекулярные шапероны, синтезирующиеся в ответ на стрессовые факторы, способствующие рефолдингу поврежденных белков и восстановлению их клеточных функций [6–8]. Особый интерес представляют шапероны Hsp90 и Hsp27, экспрессия которых, по данным ряда исследований, повышена в опухолях яичников и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [9, 10]. Hsp90 участвует в стабилизации и активации онкогенов, а также обеспечивает выживание опухолевых клеток при химиотерапии [7, 11]. Hsp27 стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, подавляет апоптоз, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу [7, 12].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 при серозном РЯ в сравнении с пограничными опухолями, с учетом внутриклеточной локализации и потенциального диагностического значения этих маркеров.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 23 пациентки с впервые установленным серозным РЯ и 6 пациенток с пограничными опухолями яичников (ПОЯ) стадии I–IIIC по FIGO (средний возраст  $53,4 \pm 8,1$  года), проходившие лечение в Томском НИИ онкологии и/или Томском областном онкологическом диспансере. Все пациентки предоставили подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра (протокол № 9 от 07.03.2023).

Материалом для исследования служили парафиновые блоки биопсийного и операционного материала опухолевой ткани, полученные на этапе лапароскопического диагностического стадирования до начала лечения. Гистологический тип опухоли устанавливался на основании анализа гистологических препаратов и классифици-

стадиях III (51%) и IV (29%), when a 5-year survival rate is less than 30% [3, 4]. In this regard, the search for new biomarkers and targets for anticancer therapy is an urgent task of gynecologic oncology.

In recent years, researchers have focused their attention on the study of heat shock proteins (Hsps), which are molecular chaperones synthesized in response to stress factors that promote the refolding of damaged proteins and the restoration of their cellular functions [6–8]. Of particular interest are the chaperones Hsp90 and Hsp27, the expression of which, according to several studies, is increased in ovarian tumors and correlates with an unfavorable prognosis [9, 10]. Hsp90 takes part in the stabilization and activation of oncogenes, as well as ensures the survival of tumor cells during chemotherapy [7, 11]. Hsp27 stimulates cell proliferation and migration, suppresses apoptosis, and promotes epithelial-mesenchymal transition [7, 12].

## AIM OF THE RESEARCH

To study the features of the Hsp27 and Hsp90 expression in serous OC compared with borderline ovarian tumors, taking into account the intracellular localization and the potential diagnostic value of these markers.

## MATERIALS AND METHODS

The study included 23 patients with newly diagnosed serous OC and 6 patients with FIGO stage I–IIIC borderline ovarian tumors (BOTs) (mean age  $53,4 \pm 8,1$  years) treated at the Tomsk Research Institute of Oncology and/or Tomsk Regional Oncological Center. All patients provided signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 9 dated 03.07.2023).

The study objects were paraffin blocks from tumor tissue obtained during biopsy and surgical intervention in laparoscopic diagnostic staging before the treatment. The histological type was determined based on histological examination of specimens, and classified in accordance with the WHO International Classification of Tumors of Female Reproductive Organs (5<sup>th</sup> edition, 2020).

Immunohistochemical staining was performed using a Ventana BenchMark Ultra system and mouse monoclonal antibodies to human Hsp27 (Anti-Hsp27 antibody (clone G3.1, 1:500 dilution) (Abcam, UK) and to human Hsp90 (Anti-Hsp90 antibody (clone AC88, 1:500 dilution) (Abcam, UK)). The presentation of the molecular chaperones was evaluated by the percentage of positively stained cells per 1000 cells at a high mag-

ровался в соответствии с Международной классификацией опухолей женской половой системы ВОЗ (5-е издание, 2020 г.).

Иммуногистохимическое окрашивание проводилось с использованием иммунопейнера Ventana BenchMark Ultra и мышиных моноклональных антител к Hsp27 (Anti-Hsp27 antibody (клон G3.1, рабочее разведение 1:500) (Abcam, UK) и к Hsp90 человека (Anti-Hsp90 antibody (клон AC88, рабочее разведение 1:500) (Abcam, UK)). Презентация молекулярных шаперонов оценивалась по процентному содержанию позитивно окрашенных клеток на 1000 клеток при большом увеличении микроскопа ( $\times 400$ ) и результатам анализа гистологических сканов, полученных с помощью аппарата Aperio AT2 (Leica) и программы QuPath v0.5.0. При этом учитывался характер внутриклеточной экспрессии (ядерный и цитоплазматический). QuPath – новое программное обеспечение с открытым исходным кодом для анализа сканов гистологических срезов. Помимо того, что программа включает в себя обширные инструменты аннотаций и визуализации, она обладает набором встроенных алгоритмов для решения распространенных и сложных проблем анализа патологии, включая обнаружение клеток и тканей, а также возможностью интерактивного машинного обучения для классификации объектов [13].

Результаты исследования обрабатывали с использованием программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) и STATISTICA 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Проверка на соответствие выборок закону нормального распределения проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Связь между двумя выборками, не подчиняющимися закону нормального распределения, оценивали с помощью корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В опухолевых клетках РЯ наблюдается различный характер экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90. При проведении светооптического исследования иммуногистохимических препаратов цитоплазматическая экспрессия белка Hsp27 наблюдалась в 95 % (87,5–100)

nification of a microscope ( $\times 400$ ), and the results of analysis of histological specimen scans obtained using an Aperio AT2 (Leica) scanner and QuPath v0.5.0 software. The pattern of intracellular expression (nuclear and cytoplasmic) was taken into account. QuPath is a new open source software for bioimage analysis. Apart from the extensive annotation and visualization tools, the QuPath has a set of built-in algorithms for solving common and complex problems of pathology image analysis, including cell and tissue detection, as well as the possibility of interactive machine learning for object classification [13].

The study results were processed using Microsoft Excel 2019 (Microsoft, USA) and STATISTICA 13.5 (TIBCO Software Inc., USA). The samples were checked for the conformity to the normal distribution law using the Shapiro-Wilk test. The relationship between two samples that did not follow normal distribution was assessed using the Spearman's correlation. Statistical significance of the differences in independent samples was assessed using the nonparametric Mann-Whitney test and the Wilcoxon test for dependent samples. The differences were considered statistically significant when the achieved significance level was  $p < 0,05$ . The results are presented as median and interquartile range Me ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ).

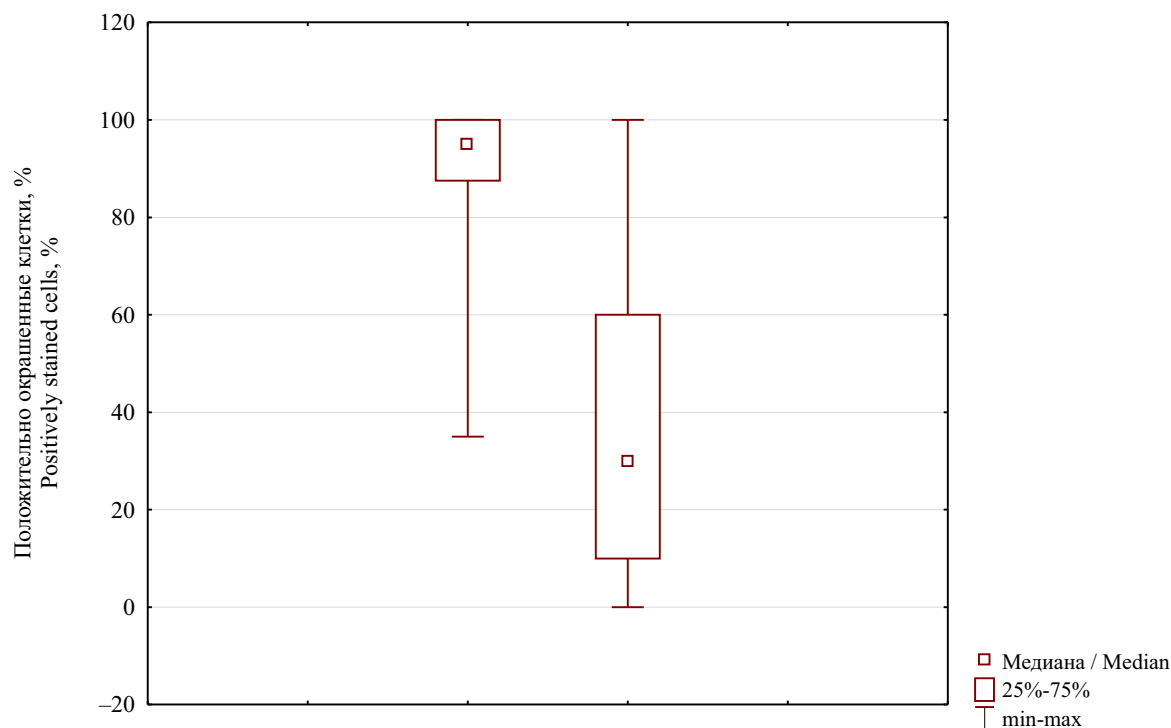
## RESULTS

Different patterns of expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 are observed in OC tumor cells. During light optical microscopy of the immunohistochemically stained specimens, the protein Hsp27 cytoplasmic expression was observed in 95% (87,5–100) ovarian carcinoma cells, which statistically significantly exceeded the Hsp90 expression ( $p = 0,0006$ , Wilcoxon test) (Fig. 1). Fig. 2 shows immunohistochemical images of Hsp27 and Hsp90 chaperones in the ovarian serous carcinoma tissue.

The correlation analysis revealed that the count of Hsp27-positive tumor cells has a strong direct correlation with the count of Hsp90-positive OC tumor cells (Spearman's  $R = +0.79$ ,  $p = 0,00023$ ).

During the study of intracellular presentation of the molecular chaperones using QuPath v0.5, it was found that the expression of Hsp27 in tumor cells is 4,47 times higher than in the stroma ( $p < 0,0001$ ), and the expression of Hsp90 in tumor cells is 30,67 times higher than in the stroma ( $p < 0,0001$ ).

Similarly, it was noted that, when quantifying by cytoplasm, the count of Hsp27 in tumor cells is 10,48 times higher than in the stroma ( $p < 0,0001$ ), and the count of Hsp90 in the tumor is 40,42 times higher than in the stroma ( $p < 0,0001$ ). When quantified by nucleus, the expression of Hsp27 in tumor



**Рис. 1.** Количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток в ткани серозной карциномы яичников ( $p = 0,0006$ , критерий Вилкоксона)

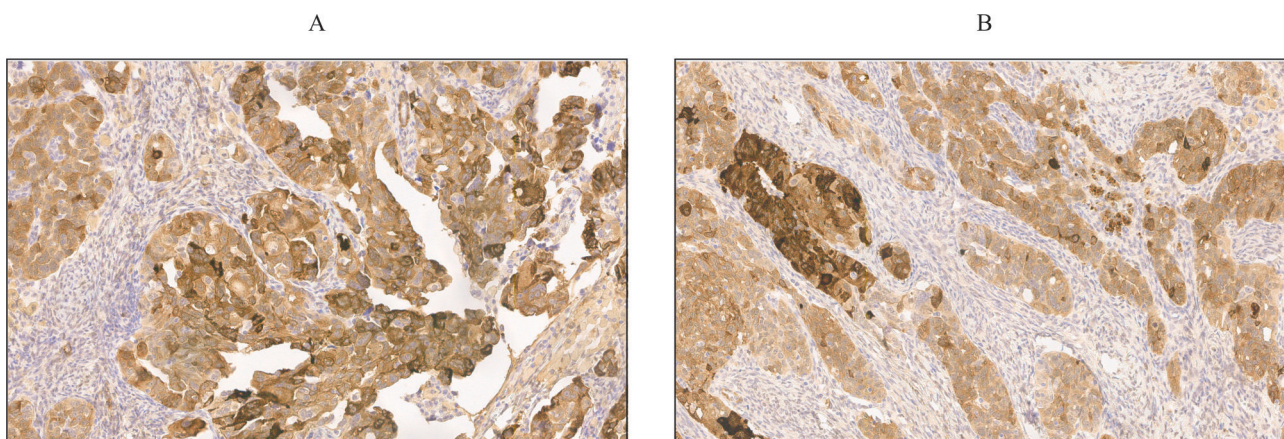
**Fig. 1.** The count of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells in the ovarian serous carcinoma tissue ( $p = 0,0006$ , Wilcoxon test)

клеток карциномы яичников, что статистически значимо превышало экспрессию Hsp90 ( $p = 0,0006$ , критерий Вилкоксона) (рис. 1). На рис. 2 представлены снимки иммуногистохимического окрашивания шаперонов Hsp27 и Hsp90 в ткани серозной карциномы яичников.

Проведенный корреляционный анализ выявил, что количество Hsp27-положительных опу-

cells was 7,41 times higher than in the stroma ( $p < 0,0001$ ), and the expression of Hsp90 in the tumor was 86,67 times higher than in the stroma ( $p < 0,0001$ ) (Table 1).

It was found that the count of Hsp27 in the stroma, when calculated by cell, was 56,8 times higher than Hsp90 calculated in the same way ( $p < 0,05$ ). In calculation by cell, the expression of



**Рис. 2.** Иммуногистохимическое окрашивание шаперонов Hsp27 (A) и Hsp90 (B) в ткани серозной высокозлокачественной карциномы яичника. Увеличение  $\times 400$

**Fig. 2.** Immunohistochemical staining of Hsp27 (A) and Hsp90 (B) chaperones in the tissue of high-grade serous ovarian carcinoma. Magnification  $\times 400$



**Таблица 1.** Внутриклеточная локализация Hsp27 и Hsp90 в опухолевых клетках и в строме при серозной карциноме яичников (Me, Q1; Q3)

**Table 1.** Intracellular localization of Hsp27 and Hsp90 in tumor and stromal cells in ovarian serous carcinoma (Me, Q1; Q3), %

| Тип ткани<br>Type of tissue | Hsp27 (n = 23)        |                         |                     | Hsp90 (n = 23)      |                         |                      | p                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | клетка<br>cell        | цитоплазма<br>cytoplasm | ядро<br>nucleus     | клетка<br>cell      | цитоплазма<br>cytoplasm | ядро<br>nucleus      |                                                                                                                                                                                                    |
|                             | 1                     | 2                       | 3                   | 4                   | 5                       | 6                    |                                                                                                                                                                                                    |
| Строма<br>Stroma            | 18,8<br>(0,5; 45,8)   | 7,9<br>(0,6; 23,2)      | 8,2<br>(0,3; 24,9)  | 0,3<br>(0,1; 2,01)  | 0,24<br>(0,01; 0,9)     | 0,06<br>(0,004; 0,1) | $p_{1-2} < 0,0001$<br>$p_{1-3} = 0,0009$<br>$p_{1-4} = 0,0046$<br>$p_{2-3} > 0,999$<br>$p_{2-5} = 0,0090$<br>$p_{3-6} < 0,0001$<br>$p_{4-5} = 0,0020$<br>$p_{4-6} < 0,0001$<br>$p_{5-6} = 0,4171$  |
| Опухоль<br>Tumor            | 84,1<br>(47,1; 93,4)* | 82,8<br>(48,4; 89,0)*   | 60,8<br>(38; 83,8)* | 9,2<br>(4,8; 29,8)* | 9,7<br>(3,5; 25,5)*     | 5,2<br>(3,7; 22,2)*  | $p_{1-2} = 0,0042$<br>$p_{1-3} < 0,0001$<br>$p_{1-4} = 0,0004$<br>$p_{2-3} < 0,0001$<br>$p_{2-5} < 0,0001$<br>$p_{3-6} = 0,0010$<br>$p_{4-5} = 0,0042$<br>$p_{4-6} < 0,0001$<br>$p_{5-6} < 0,0001$ |

\*  $p < 0,0001$  – уровень значимости различий между стромой и опухолью.

\*  $p < 0,0001$  is the level of significance of differences between the stroma and tumor.

холевых клеток имеет сильную прямую корреляцию с количеством Hsp90-позитивных опухолевых клеток РЯ (R Спирмена = +0,79,  $p = 0,00023$ ).

В ходе изучения внутриклеточной презентации молекулярных шаперонов с помощью программы QuPath v0.5.0 было установлено, что экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках в 4,47 раза выше, чем в строме ( $p < 0,0001$ ), а экспрессия Hsp90 в опухолевых клетках в 30,67 раза выше, чем в строме ( $p < 0,0001$ ).

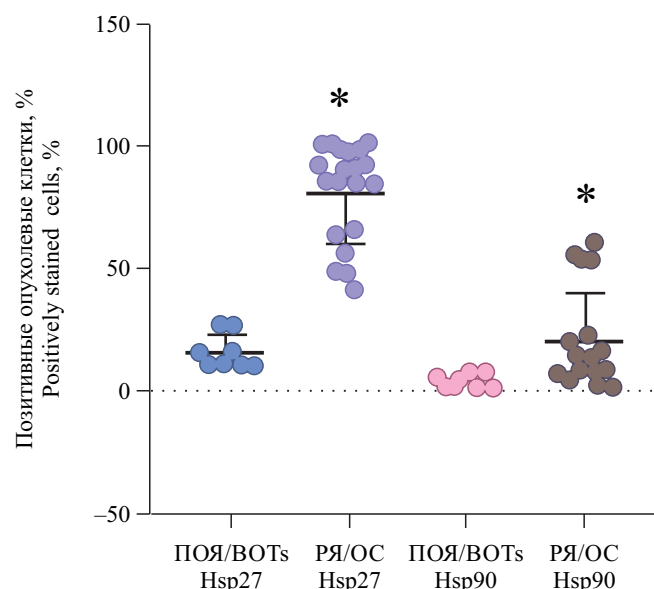
Аналогично отмечено, что при подсчете по цитоплазме содержание Hsp27 в опухолевых клетках в 10,48 раза выше, чем в строме ( $p < 0,0001$ ), а содержание Hsp90 в опухоли в 40,42 раза выше, чем в строме ( $p < 0,0001$ ). При подсчете по ядру экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках была в 7,41 раза выше, чем в строме ( $p < 0,0001$ ), а экспрессия Hsp90 в опухоли в 86,67 раза превышала этот показатель в строме ( $p < 0,0001$ ) (табл. 1).

Установлено, что содержание Hsp27 в строме при подсчете по клетке в 56,8 раза превышало содержание Hsp90, посчитанное аналогичным образом ( $p < 0,05$ ). В опухоли при данном подсчете экспрессия Hsp27 оказалась в 9,2 раза выше, чем экспрессия Hsp90 ( $p < 0,05$ ). Кроме того, статистически значимо увеличивалась экс-

Hsp27 in the tumor was 9,2 times higher than the expression of Hsp90 ( $p < 0,05$ ). In addition, the expression of Hsp27 significantly increased relative to the expression of Hsp90 and when calculated by cytoplasm: 32,96 times in the stroma and 8,5 times in the tumor ( $p < 0,05$ ). A statistically significant difference was also found between the Hsps expression when calculated by nucleus: the expression of Hsp27 exceeded that of Hsp90 by 136,7 times in the stroma and 11,8 times in the tumor ( $p < 0,05$ ) (Table 1).

Thus, in OC, both in the stroma and tumor tissue, a higher expression of Hsp27 relative to Hsp90 was observed. A similar relationship was noted when positively stained cells were counted in the whole cell, that is, in the cytoplasm and in the nucleus. It was found that in OC cells, the cytoplasmic expression of Hsp27 and Hsp90 exceeds that of nuclear. However, such dependence is not observed in the stroma (Table 1).

When comparing immunohistochemical staining of Hsp27 and Hsp90 in OC and BOTs, it was found that the counts of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells in BOTs were significantly less than in OC ( $p < 0,0001$  and  $p = 0,0018$ , respectively). In OC, the counts of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells were higher in by 7,1 and 4,3 times, respectively, than in BOTs (Fig. 4). The results of immunohisto-



**Рис. 3.** Количество Hsp-позитивных опухолевых клеток при пограничных опухолях яичников (ПОЯ) и раке яичников (РЯ) (\* $p < 0,005$ )

**Fig. 3.** The count of Hsp-positive tumor cells in borderline ovarian tumors (BOTs) and ovarian cancer (OC) (\* $p < 0,005$ )

прессия Hsp27 относительно экспрессии Hsp90 и при подсчете по цитоплазме: в 32,96 раза в строме и в 8,5 раза в опухоли ( $p < 0,05$ ). Также было обнаружено статистически значимое различие между экспрессией Hsp при подсчете по ядру: экспрессия Hsp27 превышала экспрессию Hsp90 в 136,7 раза в строме и в 11,8 раза в опухоли ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

Таким образом, при РЯ как в строме, так и опухолевой ткани отмечена более высокая экспрессия Hsp27 относительно Hsp90. Подобная зависимость наблюдалась при подсчете положительных клеток по всей клетке, по цитоплазме и по ядру. Установлено, что при раке яичников в опухолевых клетках цитоплазматическая экспрессия Hsp27 и Hsp90 превышает ядерную экспрессию. Однако такой зависимости не наблюдается в строме (см. табл. 1).

При сравнении иммуногистохимического окрашивания Hsp27 и Hsp90 в ткани РЯ и ПОЯ было выявлено, что при ПОЯ количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток значительно меньше, чем при РЯ ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,0018$  соответственно). При РЯ количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток в 7,1 и 4,3 раза выше, чем при пограничных опухолях соответственно (рис. 3). Результаты иммуногистохимического окрашивания с антителами к Hsp27 и Hsp90 представлены на рис. 4.

В нашем исследовании было показано, что при ПОЯ количество Hsp27- и Hsp90-положи-

chemical staining with antibodies to Hsp27 and Hsp90 are given in Fig. 4.

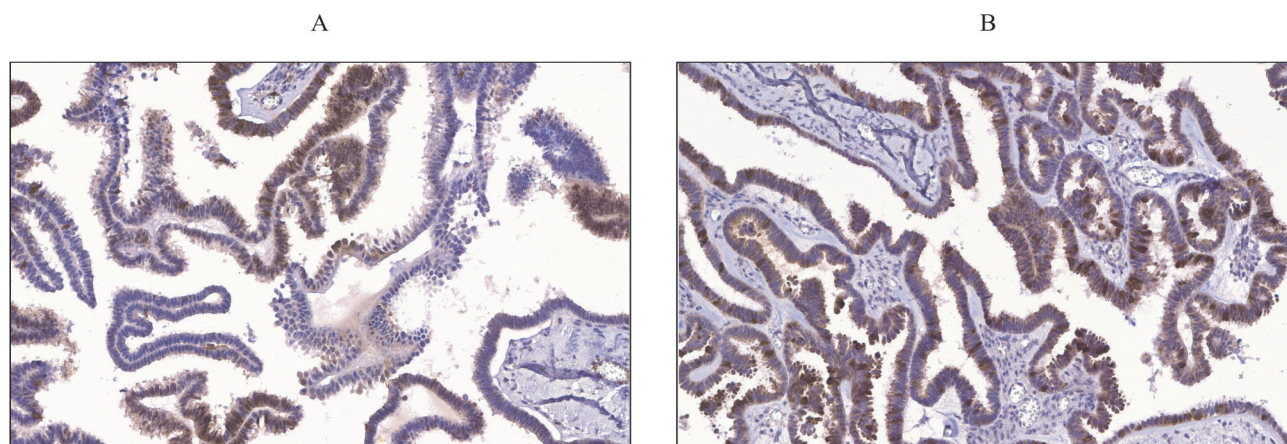
In our study, it was shown that the count of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells in BOTs is significantly less than in OC ( $p < 0,05$ ).

## DISCUSSION

The presented results show that the expression of Hsp27 and Hsp90 in the stroma is significantly lower than in tumor cells. The results obtained can be explained by the fact that the stroma, unlike the tumor parenchyma, is less susceptible to stress effects, especially such as hypoxia, metabolic deficiency and nutrient deficiency. This is due to the presence of an abundant vascular network in its structure, as well as active vascularization processes because of the secretion of VEGF-A by tumor cells. In this regard, the expression of Hsps, since they are stress-induced, is significantly lower in the stroma than in the tumor parenchyma.

It is known that cancer cells are constantly under stressful conditions such as acidosis, hypoxia, metabolic deficiency, and nutrient deficiency [14]. In this regard, cancer cells rearrange their energy metabolism towards the dominance of glycolysis with more active uptake and consumption of glucose, which, in turn, leads to a decrease in production of adenosine triphosphate (ATP). This enhancement of aerobic glycolysis in tumor cells is known as the Warburg effect [14]. Being ATP-dependent, Hsp90 cannot operate under decreased ATP concentration, thereby,





**Рис. 4.** Пограничная серозная опухоль яичников стадии IIIB по FIGO, иммуногистохимическое окрашивание с антителами к Hsp27 (А) и Hsp90 (В). Увеличение  $\times 200$   
**Рис. 4.** The FIGO stage IIIB borderline serous ovarian tumor, immunohistochemical staining with antibodies to Hsp27 (A) and Hsp90 (B). Magnification  $\times 200$

тельных опухолевых клеток значительно меньше, чем при РЯ ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных результатов видно, что экспрессия Hsp27 и Hsp90 в строме значительно ниже, чем в опухолевых клетках. Полученные результаты можно объяснить тем, что строма в отличие от паренхимы опухоли менее подвержена стрессовым воздействиям, особенно таким, как гипоксия, метаболический дефицит и дефицит питательных веществ. Это связано с наличием в ее составе обильной сосудистой сети, а также активными процессами васкуляризации за счет секреции опухолевыми клетками VEGF-A. В связи с этим экспрессия белков теплового шока, поскольку они стресс-индуцируемые, в строме заметно ниже, чем в паренхиме опухоли.

Известно, что раковые клетки постоянно находятся в стрессовых условиях, таких как ацидоз, гипоксия, метаболический дефицит и дефицит питательных веществ [14]. В связи с этим раковые клетки перестраивают свой энергетический метаболизм в сторону доминирования гликолиза с более активным поглощением и потреблением глюкозы, что, в свою очередь, приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата (АТФ). Такое усиление аэробного гликолиза в опухолевых клетках известно как «эффект Варбурга» [14]. Будучи АТФ-зависимым, Hsp90 не может функционировать в условиях пониженного содержания АТФ, благодаря чему опухолевые клетки отдают предпочтение выработке АТФ-независимого Hsp27 [7, 14], что видно из представленных результатов.

tumor cells tend to release ATP-independent Hsp27 [7, 14], as can be seen from the results presented.

In addition, it was shown that Hsp27 itself in tumor cells through the Hsp27/Akt/HK2 pathway is responsible for specific reprogramming of energy metabolism in favor of higher glycolysis and oxidative phosphorylation [15].

The presented results (Table 1) demonstrate that the cytoplasmic expression of Hsp27 and Hsp90 significantly exceeds the nuclear expression of these markers, which can be explained by the fact that these proteins are cytoplasmic, but they are capable of translocation into the nucleus. Hsp27 can move into the nucleus by passive transport through nuclear pores, provided, however, it is in monomeric or dimeric form [16]. In addition, it was shown that phosphorylation of Hsp27 leads not only to production of small oligomers but also to its translocation into the nucleus, which indicates the presence of inducible Hsp27 transport [17]. In turn, the translocation of Hsp90 into the nucleus is regulated by steroid hormone receptors. Hsp90 facilitates the binding of the receptor to hormones, forming a complex in which it is transported to the nucleus [18].

Since cancer cells are exposed to various proteotoxic stresses, they have overexpression of Hsps promoting the maintenance the structure and activity of oncogenic proteins, cancer cell survival, immune system evasion, apoptosis inhibition, and drug resistance development [7, 17]. Overexpression of Hsp90 is a potential biomarker of unfavorable prognosis in lung, breast, esophageal and bladder cancers, melanoma, thymoma, and leukemia [7]. Overexpression or phosphorylation of Hsp27 has been observed in many cancers, including breast, ovarian, endome-

Кроме того, показано, что сам Hsp27 в опухолевых клетках через путь Hsp27/Akt/НК2 отвечает за специфическое перепрограммирование энергетического метаболизма в пользу более высокого гликолиза и окислительного фосфорилирования [15].

Из представленных результатов (см. табл. 1) видно, что цитоплазматическая экспрессия Hsp27 и Hsp90 значительно превышает ядерную экспрессию данных маркеров, что можно объяснить тем, что данные белки являются цитоплазматическими, однако они способны к транслокации в ядро. Hsp27 может перемещаться в ядро путем пассивного транспорта через ядерные поры, однако для этого он должен находиться в своей мономерной или димерной форме [16]. Кроме этого, было показано, что фосфорилирование Hsp27 приводит не только к образованию небольших олигомеров, но и к его транслокации в ядро, что свидетельствует о наличии индуцибельного механизма транспорта Hsp27 [17]. В свою очередь, транслокация Hsp90 в ядро регулируется рецепторами стероидных гормонов. Hsp90 облегчает связывание рецептора с гормонами, образуя комплекс, в составе которого он транспортируется в ядро [18].

Так как раковые клетки подвергаются различным протеотоксическим стрессам, в них происходит повышенная экспрессия белков теплового шока, которая способствует поддержанию структуры и активности онкогенных белков, выживанию раковых клеток, уклонению от системы иммунного надзора, ослаблению апоптоза и развитию лекарственной устойчивости [7, 17]. Повышенная экспрессия Hsp90 является потенциальным биомаркером неблагоприятного прогноза при раке легкого, молочной железы, пищевода, мочевого пузыря, меланоме, тимоме и лейкемии [7]. Сверхэкспрессия Hsp27 или его фосфорилирование наблюдались при многих видах рака, включая рак молочной железы, яичников, эндометрия, легких, печени и простаты, и были связаны с неблагоприятным прогнозом для пациентов, а также способствовали прогрессированию опухоли и образованию метастазов [7, 19]. В опухолевой клетке Hsp27 может либо напрямую взаимодействовать с каспазой-3 или цитохромом С, инактивируя их, или через уровень PI3-киназы блокировать транслокацию Bax в митохондрии [20]. Hsp27 также инактивирует p53 и влияет на каспазо-независимые пути апоптоза через прямое взаимодействие с Daxx, приводя к повышению выживаемости клеток [20].

В результате исследования было выявлено, что экспрессия Hsp27 и Hsp90 при РЯ значительно

trial, lung, liver, and prostate cancers, and has been associated with unfavorable prognosis for patients, as well as contributing to tumor progression and metastasis [7, 19]. In a tumor cell, Hsp27 can either interact with caspase-3 or cytochrome C, inactivating them, or block Bax translocation into mitochondria through the level of PI3 kinase [20]. Hsp27 also inactivates p53 and affects the caspase-independent pathways of apoptosis through direct interaction with Daxx, leading to increased cell survival [20].

Our study shows that the expression of Hsp27 and Hsp90 in OC significantly exceeds that in BOTs. This finding can be explained by the fact that BOTs are low-grade tumors, occupying an intermediate position between malignant and benign neoplasms. In this regard, the expression of heat shock proteins in them is higher than in benign stromal cells, but lower than in the tumor parenchyma in OC.

## CONCLUSION

The study results revealed clear differences in the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 between tumor and stromal cells of ovarian serous adenocarcinoma, as well as between malignant and borderline neoplasms. It was found that both Hsp27 and Hsp90 demonstrate significantly higher expression in the tumor parenchyma compared to the stroma, reflecting the active involvement of these proteins in the processes of tumor growth, metabolic adaptation, and cellular protection from stress factors characteristic of the tumor microenvironment.

The utmost attention should be paid to the fact that the expression of Hsp27 significantly exceeds the level of Hsp90 expression in all cellular compartments of tumor tissue studied. This may be due to the fact that Hsp27, unlike Hsp90, operates independently of ATP and, therefore, is able to have a protective effect under energy deficiency characteristic of tumor cells (the Warburg effect). The higher expression of Hsp27 in tumor cells may reflect its involvement in apoptosis inhibition, activation of proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition, as well as in remodeling of metabolic pathways, which enhances the malignant potential of serous OC.

It is important to emphasize that the differences in the expression levels of Hsp27 and Hsp90 chaperones between serous carcinoma and BOTs confirm their possible role as diagnostic and prognostic markers. More than fourfold increase in the count of Hsp-positive cells in serous carcinoma compared with borderline neoplasms indicates that Hsp27 and Hsp90 can be used as differential immunohistochemical markers for morphological verification of the grade of tumor malignancy.

превышает таковую при ПОЯ. Данное наблюдение можно объяснить тем, что ПОЯ представляют собой структуры низкой степени злокачественности, занимающие промежуточное положение между злокачественными и доброкачественными новообразованиями. В связи с этим экспрессия белков теплового шока в них выше, чем в стромальных доброкачественных клетках, но ниже, чем в паренхиме опухоли при РЯ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования выявили четкие различия в экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 между опухолевыми и стромальными клетками серозной аденокарциномы яичников, а также между злокачественными и пограничными опухолями. Обнаружено, что как Hsp27, так и Hsp90 показывают значительно более высокую экспрессию в паренхиматозных элементах опухоли по сравнению со стромой, что отражает активную вовлеченность данных белков в процессы опухолевого роста, метаболической адаптации и клеточной защиты от стрессовых факторов, характерных для микроокружения злокачественной опухоли.

Особого внимания заслуживает тот факт, что экспрессия Hsp27 значительно превышает уровень экспрессии Hsp90 во всех анализируемых клеточных компартментах опухолевой ткани. Это может быть обусловлено тем, что Hsp27, в отличие от Hsp90, функционирует независимо от АТФ и, следовательно, способен оказывать протективное действие в условиях энергетического дефицита, характерного для опухолевых клеток (эффект Варбурга). Более высокая экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках может отражать его участие в подавлении апоптоза, активации пролиферации, миграции и эпителиально-мезенхимальном переходе, а также в ремоделировании метаболических путей, что усиливает злокачественный потенциал серозного РЯ.

Важно подчеркнуть, что выявленные нами различия в уровнях экспрессии шаперонов Hsp27 и Hsp90 между серозной карциномой и ПОЯ подтверждают их возможную роль как диагностических и прогностических маркеров. Более чем четырехкратное увеличение количества Hsp-позитивных клеток при серозной карциноме в сравнении с пограничными образованиями указывает на то, что Hsp27 и Hsp90 могут использоваться в качестве дифференциальных иммуногистохимических маркеров при морфологической верификации степени злокачественности опухолевого процесса.

С практической точки зрения представленные данные свидетельствуют о том, что Hsp27 и

From a practical perspective, the presented data indicate that Hsp27 and Hsp90 can potentially be considered as therapeutic targets in the treatment of serous OC. Modern targeted therapy strategies aimed at modulating chaperone activity, especially in the context of drug resistance and cancer cells' evasion from the immune surveillance, open up new horizons for an individualized approach in the treatment of these patients.

Thus, the revealed features of Hsp27 and Hsp90 expression not only expand the understanding of the molecular mechanisms of carcinogenesis and progression of serous OC, but also indicate the prospects of using these proteins as biomarkers and targets for innovative approaches to the diagnosis and treatment of ovarian tumors.

**Acknowledgements.** The authors would like to thank the Center for Collective Use "Medical Genomics" (Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences) for the opportunity to use the scientific equipment.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Hsp90 потенциально могут рассматриваться как терапевтические мишени при лечении серозного РЯ. Современные стратегии таргетной терапии, направленные на модуляцию активности шаперонов, особенно в контексте лекарственной устойчивости и уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора, открывают новые горизонты для индивидуализированного подхода в терапии данной категории пациенток.

Таким образом, выявленные особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 не только расширяют представление о молекулярных механизмах канцерогенеза и прогрессирования серозного РЯ, но и свидетельствуют о перспективности использования этих белков в качестве биомаркеров и мишеней для инновационных подходов к диагностике и лечению злокачественных опухолей яичников.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» за возможность использования научного оборудования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors // *Int. J. Women's Health*. 2019;11:287-299. DOI: 10.2147/IJWH.S197604.
2. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E. et al. Ovarian cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(4):284-296. DOI: 10.3322/caac.21456.
3. Elias K.M., Guo J., Bast R.C. Jr. Early detection of ovarian cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018;32(6):903-914. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.003.
4. Nebgen D.R., Lu K.H., Bast R.C. Jr. Novel approaches to ovarian cancer screening // *Curr. Oncol. Rep.* 2019;21(8):75. DOI: 10.1007/s11912-019-0816-0.
5. Lucidi A., Buca D., Ronsini C. et al. Role of extracellular vesicles in epithelial ovarian cancer: A systematic review // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8762. DOI: 10.3390/ijms21228762.
6. Hrudka J., Jelínková K., Fišerová H. et al. Heat shock proteins 27, 70, and 110: Expression and prognostic significance in colorectal cancer // *Cancers (Basel)*. 2021; 13(17):4407. DOI: 10.3390/cancers13174407.
7. Kaigorodova E.V., Bogatyuk M.V. Heat shock proteins as prognostic markers of cancer // *Curr. Cancer Drug Targets*. 2014;14(8):713-726. DOI: 10.2174/1568009614666140926122846.
8. Hu C., Yang J., Qi Z. et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities // *MedComm(2020)*. 2022;3(3):e161. DOI: 10.1002/mco2.161.
9. Langdon S.P., Rabiasz G.J., Hirst G.L. et al. Expression of the heat shock protein HSP27 in human ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 1995;1(12):1603-1609.
10. Cheng Q., Chang J.T., Geradts J. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R62.
11. Solit D.B., Chiosis G. Development and application of Hsp90 inhibitors // *Drug Discov. Today*. 2008;13(1-2):38-43.
12. Calderwood S.K., Khaleque M.A., Sawyer D.B., Ciocca D.R. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis // *Trends Biochem. Sci.* 2006;31(3):164-172.
13. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis // *Sci. Rep.* 2017;7(1):16878. DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5.
14. Liu C.C., Chou K.T., Hsu J.W. et al. High metabolic rate and stem cell characteristics of esophageal cancer stem-like cells depend on the Hsp27-AKT-HK2 pathway // *Int. J. Cancer*. 2019;145(8):2144-2156. DOI: 10.1002/ijc.32301.
15. Kabakov A., Yakimova A., Matchuk O. Molecular chaperones in cancer stem cells: Determinants of stemness and potential targets for antitumor therapy // *Cells*. 2020; 9(4):892. DOI: 10.3390/cells9040892.
16. Mellier G., Liu D., Bellot G. et al. Small molecule sensitization to TRAIL is mediated via nuclear localization, phosphorylation and inhibition of chaperone activity of Hsp27 // *Cell Death Dis.* 2013;4(10):e890. DOI: 10.1038/cddis.2013.413.

## REFERENCES

1. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int. J. Women's Health*. 2019;11:287-299. DOI: 10.2147/IJWH.S197604.
2. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(4):284-296. DOI: 10.3322/caac.21456.
3. Elias K.M., Guo J., Bast R.C. Jr. Early detection of ovarian cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018;32(6):903-914. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.003.
4. Nebgen D.R., Lu K.H., Bast R.C. Jr. Novel approaches to ovarian cancer screening. *Curr. Oncol. Rep.* 2019;21(8):75. DOI: 10.1007/s11912-019-0816-0.
5. Lucidi A., Buca D., Ronsini C. et al. Role of extracellular vesicles in epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8762. DOI: 10.3390/ijms21228762.
6. Hrudka J., Jelínková K., Fišerová H. et al. Heat shock proteins 27, 70, and 110: Expression and prognostic significance in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(17):4407. DOI: 10.3390/cancers13174407.
7. Kaigorodova E.V., Bogatyuk M.V. Heat shock proteins as prognostic markers of cancer. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2014;14(8):713-726. DOI: 10.2174/1568009614666140926122846.
8. Hu C., Yang J., Qi Z. et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm(2020)*. 2022;3(3):e161. DOI: 10.1002/mco2.161.
9. Langdon S.P., Rabiasz G.J., Hirst G.L. et al. Expression of the heat shock protein HSP27 in human ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 1995;1(12):1603-1609.
10. Cheng Q., Chang J.T., Geradts J. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R62.
11. Solit D.B., Chiosis G. Development and application of Hsp90 inhibitors. *Drug Discov. Today*. 2008;13(1-2):38-43.
12. Calderwood S.K., Khaleque M.A., Sawyer D.B., Ciocca D.R. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem. Sci.* 2006;31(3):164-172.
13. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):16878. DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5.
14. Liu C.C., Chou K.T., Hsu J.W. et al. High metabolic rate and stem cell characteristics of esophageal cancer stem-like cells depend on the Hsp27-AKT-HK2 pathway. *Int. J. Cancer*. 2019;145(8):2144-2156. DOI: 10.1002/ijc.32301.
15. Kabakov A., Yakimova A., Matchuk O. Molecular chaperones in cancer stem cells: Determinants of stemness and potential targets for antitumor therapy. *Cells*. 2020; 9(4):892. DOI: 10.3390/cells9040892.
16. Mellier G., Liu D., Bellot G. et al. Small molecule sensitization to TRAIL is mediated via nuclear localization, phosphorylation and inhibition of chaperone activity of Hsp27. *Cell Death Dis.* 2013;4(10):e890. DOI: 10.1038/cddis.2013.413.



17. Lampros M., Vlachos N., Voulgaris S., Alexiou G.A. The role of Hsp27 in chemotherapy resistance // *Biomedicines*. 2022;10(4):897. DOI: 10.3390/biomedicines10040897.
18. Su J.M., Hsu Y.Y., Lin P., Chang H. Nuclear accumulation of heat-shock protein 90 is associated with poor survival and metastasis in patients with non-small cell lung cancer // *Anticancer Res*. 2016;36(5):2197-2203.
19. Stope M.B., Klinkmann G., Diesing K. et al. (2017). Heat shock protein HSP27 secretion by ovarian cancer cells is linked to intracellular expression levels, occurs independently of the endoplasmic reticulum pathway and HSP27's phosphorylation status, and is mediated by exosome liberation // *Dis. Markers*. 2017;2017:1575374. DOI: 10.1155/2017/1575374.
20. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и белки теплового шока. Томск: Печатная мануфактура, 2012. 188 с.
17. Lampros M., Vlachos N., Voulgaris S., Alexiou G.A. The role of Hsp27 in chemotherapy resistance. *Biomedicines*. 2022;10(4):897. DOI: 10.3390/biomedicines10040897.
18. Su J.M., Hsu Y.Y., Lin P., Chang H. Nuclear accumulation of heat-shock protein 90 is associated with poor survival and metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2197-2203.
19. Stope M.B., Klinkmann G., Diesing K. et al. (2017). Heat shock protein HSP27 secretion by ovarian cancer cells is linked to intracellular expression levels, occurs independently of the endoplasmic reticulum pathway and HSP27's phosphorylation status, and is mediated by exosome liberation. *Dis. Markers*. 2017;2017:1575374. DOI: 10.1155/2017/1575374.
20. Kaigorodova E.V., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. (2012). *Apoptosis and Heat Shock Proteins*. Tomsk. 188 p. (In Russ.)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кайгородова Евгения Викторовна** – д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. SPIN-код: 8286-3757, AuthorID (в РИНЦ): 180716, ORCID: 0000-0003-4378-6915, Researcher ID: A-5400-2014, Scopus ID: 24778286000.

**Ковалёв Олег Игоревич** – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-6826-725X, Researcher ID: ABC-8699-2020, SPIN-код: 1136-0138.

**Грищенко Максим Юрьевич** – канд. мед. наук, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия. SPIN-код: 2548-9991, ORCID: 0000-0002-0961-7336.

**Вторушин Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. SPIN-код: 2442-4720, Researcher ID: S-3789-2016, ORCID: 0000-0002-1195-4008.

## ABOUT THE AUTHORS

**Evgeniya V. Kaigorodova** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; Professor, Departments of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. SPIN-code: 8286-3757, AuthorID (in RSCI): 180716, ORCID: 0000-0003-4378-6915, Researcher ID: A-5400-2014, Scopus ID: 24778286000.

**Oleg I. Kovalev** – Post-graduate Student, Departments of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6826-725X, Researcher ID: ABC-8699-2020, SPIN-code: 1136-0138.

**Maxim Y. Grishchenko** – Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University; Chief Physician, Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia. SPIN-code: 2548-9991, ORCID: 0000-0002-0961-7336.

**Sergey V. Vtorushin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head, Department of General and Molecular Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. SPIN-code: 2442-4720, Researcher ID: S-3789-2016, ORCID: 0000-0002-1195-4008.

## Комплексная морфологическая характеристика воспалительных элементов кожи у детей с неопределенной клинической картиной дерматоза в сравнении с типичными формами псориаза и атопического дерматита у детей и взрослых

Н.В. Юрина<sup>1</sup>, Т.А. Агеева<sup>1</sup>, Д.В. Леонтьев<sup>2</sup>, Е.Э. Кливер<sup>1,3</sup>, И.Г. Сергеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** В литературе все чаще описывается нетипичная клиническая картина псориаза и атопического дерматита (АД) у детей, сочетающая в себе черты обоих заболеваний. Гистологическое исследование, проводимое в рамках комплексной диагностики, в таких случаях не дает однозначный ответ в пользу того или иного заболевания, представляя неопределенную морфологическую картину в сравнении с классическими формами псориаза и АД. При этом классические морфологические критерии для псориаза и АД были описаны без учета возраста пациентов, поэтому остается неясной возможность применения морфологических критериев взрослых для диагностики патологического процесса в коже детей.

**Ц е л ь .** Дать характеристику патоморфологическим изменениям в воспалительных элементах кожи детей с неопределенной клинической картиной (НKK) заболевания в сравнении с изменениями в воспалительных элементах кожи при типичной клинической картине псориаза и АД у детей и взрослых.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Было проведено сравнительное морфометрическое исследование биоптатов кожи детей и взрослых 6 групп: 2 группы взрослых пациентов – с псориазом и АД; 2 группы детей с псориазом и АД, имеющими типичную клиническую картину, подтвержденную гистологическим исследованием; группа детей с НKK заболевания (отсутствовали типичные морфологические признаки псориаза и АД); последнюю, 6-ю группу составили биоптаты кожи детей, полученной при хирургических манипуляциях при недерматологических заболеваниях.

**Р е з у л ь т а т ы .** Сравнительный морфометрический анализ биоптатов кожи исследуемых выявил, что при типичном псориазе структурные изменения в эпидермисе у детей и взрослых имели наименьшее количество различий. При АД структурные различия элементов кожи детей и взрослых более выражены. Клеточность воспалительных инфильтратов в детских группах была ниже, чем у взрослых с соответствующими заболеваниями, и с большей долей лимфоцитов. В то же время элементы сыпи детей с НKK заболевания имели больше общих морфологических черт с элементами кожи детей других групп, чем с элементами кожи взрослых.

**З а к л ю ч е н и е .** Структурные преобразования эпидермиса у детей с НKK заболевания по выбранным классическим критериям занимали промежуточное положение между группами псориаза и АД и имели больше общих морфологических черт с элементами кожи у детей. Однако выявленное своеобразие воспалительного инфильтрата в элементах кожи при НKK заболевания требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** псориаз, атопический дерматит, неопределенные клинические формы дерматозов у детей, морфология дерматита.

**Образец цитирования:** Юрина Н.В., Агеева Т.А., Леонтьев Д.В., Кливер Е.Э., Сергеева И.Г. Комплексная морфологическая характеристика воспалительных элементов кожи у детей с неопределенной клинической картиной дерматоза в сравнении с типичными формами псориаза и атопического дерматита у детей и взрослых // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):19-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-19-31

Поступила в редакцию 02.12.2024  
Прошла рецензирование 28.01.2025  
Принята к публикации 10.02.2025

Автор, ответственный за переписку  
Юрина Наталья Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: yurina\_nat@mail.ru

Received 02.12.2024  
Revised 28.01.2025  
Accepted 10.02.2025

Corresponding author  
Natalya V. Yurina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: yurina\_nat@mail.ru

## Comprehensive morphological characteristics of skin lesions in children with an undetermined clinical picture of dermatosis in comparison with typical forms of psoriasis and atopic dermatitis in children and adults

N.V. Yurina<sup>1</sup>, T.A. Ageeva<sup>1</sup>, D.V. Leontyev<sup>2</sup>, E.E. Kliver<sup>1,3</sup>, I.G. Sergeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** The literature increasingly describes an atypical clinical picture of psoriasis and atopic dermatitis (AD) in children, combining the features of both diseases. Histological examination conducted as part of a comprehensive diagnosis in such cases does not provide an unambiguous answer in favor of one or another disease, presenting an undetermined morphological picture in comparison with the classical forms of psoriasis and AD. At the same time, the classical morphological criteria for psoriasis and AD were described without considering the age of patients, so it remains unclear whether morphological criteria for adults can be used in the diagnosis of skin pathological process in children.

**A i m .** To characterize the pathomorphological changes in the skin lesions of children with an undetermined clinical picture (UCP) of the disease in comparison with changes in the inflammatory skin lesions with a typical clinical picture of psoriasis and AD in children and adults.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** A comparative morphometric study of skin biopsies of children and adults of 6 groups was performed: 2 groups of adult psoriasis and AD patients; 2 groups of children with a typical clinical picture of psoriasis and AD confirmed histologically; a group of children with UCP of the disease (without typical morphological signs of psoriasis and AD); the last, 6th group, comprised biopsies of children's skin obtained during surgical procedures for non-dermatological diseases.

**R e s u l t s .** The comparative morphometric analysis of the skin biopsies showed that in typical psoriasis, the structural changes in the epidermis of children and adults were the least. In AD, the structural differences of the skin lesion morphology in children and adults are more pronounced. The inflammatory infiltrate cellularity in the children's groups was lower than in adults with the same diseases and had a higher count of lymphocytes. At the same time, the skin lesions in children with UCP had more morphological features in common with the skin lesions of children in other groups than with those of adults.

**C o n c l u s i o n .** According to the selected classical criteria, the structural changes of the epidermis in children with UCP occupied an intermediate position between the psoriasis and AD groups and had more morphological features in common with the skin lesions in other children groups. However, the peculiarity of the inflammatory infiltrate found in skin lesions in UCP of the disease requires further investigation.

**Keywords:** psoriasis, atopic dermatitis, undetermined clinical forms of dermatoses in children, morphology of dermatitis.

**Citation example:** Yurina N.V., Ageeva T.A., Leontyev D.V., Kliver E.E., Sergeeva I.G. Comprehensive morphological characteristics of skin lesions in children with an undetermined clinical picture of dermatosis in comparison with typical forms of psoriasis and atopic dermatitis in children and adults. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):19-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-19-31

### ВВЕДЕНИЕ

Постепенно накапливаются сведения о пограничных формах заболеваний у детей, не укладывающихся в типичную клиническую картину псориаза и атопического дерматита (АД), характеризующихся как «неопределенная клиническая картина» (НKK) дерматоза [1–7]. Согласно актуальным клиническим рекомендациям Общероссийской общественной организации «Россий-

### INTRODUCTION

Information is gradually accumulating on borderline forms of disease in children that do not fit into the typical clinical picture of psoriasis and atopic dermatitis (AD), referred to as the undetermined clinical picture (UCP) of dermatosis [1–7]. According to the current clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists (Psoriasis, 2020; Atopic Der-

ское общество дерматовенерологов и косметологов» (Псориаз, 2020; Атопический дерматит, 2021), в типичных случаях псориаз и АД не требуют гистологического подтверждения, и диагноз устанавливается на основании верифицированных клинко-лабораторных критериев. Однако в случаях с НКК дерматоза дерматологи-клиницисты прибегают к диагностической биопсии воспалительных элементов кожи с целью окончательной верификации процесса. Морфологические критерии типичных форм псориаза и АД известны, однако все они трактуют морфологические изменения в зависимости от тяжести процесса, локализации, формы заболевания, но не учитывают возраст пациентов. В то же время в клинической практике установлена зависимость клинической формы заболеваний, особенностей патогенеза и лечения от возраста пациентов [8–10]. Кожа у детей имеет ряд отличий от кожи взрослого, такие как меньшая толщина эпидермиса и кератинового слоя и связанное с этим несовершенство эпидермального барьера, большая васкуляризованность, гидрофильность, иные микрофлора, иммунологические характеристики и гормональная регуляция [11–13]. Различные исследования, в том числе и наше [14], показали неоднозначность морфологической картины при неопределенных клинических состояниях у детей в сравнении с классическими описаниями заболеваний, которые не учитывали возраст пациентов. Представляется важным сопоставление морфологических характеристик элементов кожи детей с НКК дерматоза и типичными проявлениями псориаза и АД у детей и взрослых.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать характеристику патоморфологическим изменениям в элементах кожи детей с НКК заболевания в сравнении с изменениями в воспалительных элементах кожи при типичной клинической картине псориаза и АД у детей и взрослых.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сформированы шесть групп биоптатов кожи пациентов. Две группы взрослых пациентов с диагностированным псориазом ( $n = 10$ , средний возраст  $34,4 \pm 3,73$  года, 5 женщин, 5 мужчин) и атопическим дерматитом ( $n = 7$ , средний возраст  $40,5 \pm 5,41$  года, 4 женщины, 3 мужчин); две группы детей с диагностированным псориазом ( $n = 7$ , средний возраст  $11,5 \pm 1,86$  года, 3 девочки, 4 мальчика) и атопическим дерматитом ( $n = 10$ , средний возраст  $8,3 \pm 1,39$  года, 3 девочки, 7 маль-

matitis, 2021), in typical cases psoriasis and AD do not require histological confirmation and the diagnosis is made using verified clinical and laboratory criteria. However, in cases of dermatosis with UCP, dermatologists in clinical practice resort to diagnostic biopsy of inflammatory skin lesions to definitively verify the diagnosis. Morphological criteria for typical forms of psoriasis and AD are known, and they consider morphological changes in terms of the severity of the process, localization and form of the disease, but do not take into account the age of the patient. At the same time, in clinical practice, the dependence of the clinical form of diseases, peculiarities of pathogenesis and treatment on the age of patients has been established [8–10]. Children's skin has a number of differences from adult skin, such as lesser thickness of the epidermis and keratin layer, and the associated imperfection of the epidermal barrier; greater vascularization, hydrophilicity; different microflora, immunological characteristics and hormonal regulation [11–13]. Various studies, including ours [14], have shown the ambiguity of the morphological picture with undetermined clinical conditions in children in comparison with classical descriptions of diseases that did not take into account the age of patients. It is important to compare the morphological characteristics of skin lesions in children with UCP of dermatosis with typical manifestations of psoriasis and AD in children and adults.

## AIM OF THE RESEARCH

To characterize pathomorphological changes in the skin lesions in children with UCP of the disease compared to changes in the inflammatory skin lesions with a typical clinical picture of psoriasis and AD in children and adults.

## MATERIALS AND METHODS

Six groups of skin biopsies of the patients were formed. Two groups of adult patients diagnosed with psoriasis ( $n = 10$ , mean age  $34,4 \pm 3,73$  years, 5 women, 5 men) and atopic dermatitis ( $n = 7$ , mean age  $40,5 \pm 5,41$  years, 4 women, 3 men); two groups of children diagnosed with psoriasis ( $n = 7$ , mean age  $11,5 \pm 1,86$  years, 3 girls, 4 boys) and atopic dermatitis ( $n = 10$ , mean age  $8,3 \pm 1,39$  years, 3 girls, 7 boys) having a typical clinical picture, which was confirmed histologically; a group of skin lesion biopsies from 10 patients aged 2 to 15 years with UCP (mean age  $9,2 \pm 1,11$  years, 6 girls, 4 boys) with typical morphological signs of psoriasis and AD. The sixth group consisted of skin biopsies of children obtained during surgical procedures for non-dermatological dis-



чиков), имеющими типичную клиническую картину, подтвержденную гистологическим исследованием; группа биоптатов элементов кожи 10 пациентов в возрасте от 2 до 15 лет с НКК (средний возраст  $9,2 \pm 1,11$  года, 6 девочек, 4 мальчика), в которых отсутствовали типичные морфологические признаки псориаза и АД. Шестую группу составили биоптаты кожи детей, полученной при хирургических манипуляциях при недерматологических заболеваниях (грыжевые ворота, пороки развития и пр.) ( $n = 10$ , средний возраст  $9,2 \pm 1,41$  года, 5 мальчиков, 5 девочек).

Биопсированные фрагменты кожи фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Приготовленные препараты исследовали методом световой микроскопии в проходящем свете на микроскопе Leica DM2500 [15].

Для анализа выбраны три группы морфологических признаков, характеризующих состояние плоского эпителия, сосудов сосочкового слоя дермы и воспалительные инфильтраты в сосочковом и сетчатом слое дермы [16–18].

Морфометрически оценивали: численную плотность ( $N_v$ ) акантотических тяжей на единицу длины (в поле зрения, при увеличении  $\times 200$ ), их длину (мкм), ширину у основания и на конце (мкм); численную плотность ( $N_v$ ) капиллярных петель в сосочковом слое дермы (в поле зрения, при увеличении  $\times 200$ ). Оценены численная плотность клеток воспалительного инфильтрата ( $N_v$ ) и его клеточный состав (%) сосочкового и сетчатого слоев дермы путем подсчета клеток в 10 случайных полях зрения (при увеличении  $\times 400$ ) от каждого пациента [19].

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических инструментов Microsoft Excel 2007. Проверка полученных показателей выявила нормальный закон распределения значений, поэтому данные представлены в виде  $M (SD)$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – ошибка среднего арифметического. Достоверность сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента. Обсуждались результаты с достоверностью различий при  $p \leq 0,05$ .

Построение графических схем проводилось с использованием языка Python и библиотеки Pillow для построения геометрических фигур.

Исследование одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 147 от 17 октября 2022 г.) Все пациенты либо их представители

eases (hernial orifices, malformations, etc.) ( $n = 10$ , mean age  $9,2 \pm 1,41$  years, 5 boys, 5 girls).

The skin biopsy fragments fixed in a 10% solution of neutral formalin, processed in alcohols of increasing concentration, and embedded in paraffin. Paraffin sections of 3–4  $\mu$  thickness were stained with hematoxylin and eosin. The specimens were examined by light microscopy in transmitted light using a Leica DM2500 microscope [15].

Three groups of morphological features were selected for analysis, characterizing the state of the squamous epithelium, papillary dermis vessels and inflammatory infiltrates in the papillary and reticular dermis [16–18].

The numerical density ( $N_v$ ) of acanthotic epidermal rete ridges per unit length (in the field of view, at magnification  $\times 200$ ), their length ( $\mu$ ), width at the base and at the end ( $\mu$ ); numerical density ( $N_v$ ) of capillary loops in the papillary dermis (in the field of view, at magnification  $\times 200$ ) were assessed morphometrically. The numerical density ( $N_v$ ) of inflammatory infiltrate cells and their cellular composition (%) of the papillary and reticular dermis were assessed by counting cells in 10 random fields of view (magnification  $\times 400$ ) from each patient [19].

Statistical analysis was carried out using Microsoft Excel 2007 statistical tools. A check of the obtained data revealed normal distribution of values, therefore, the data is presented in the form of  $M (SD)$ , where  $M$  is the arithmetic mean,  $SD$  is the error of the arithmetic mean. Significance of the compared values was assessed according to the Student's test. The results with significant differences at  $p < 0,05$  were analyzed.

The plots were built using Python and the Pillow Imaging Library for constructing geometric shapes.

The study was approved by the Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University (Protocol No. 147 dated October 17, 2022). All patients or their representatives provided written informed voluntary consent to undergo therapeutic and diagnostic interventions, medical records review and participation in the study.

## RESULTS

Comparative morphometric assessment of the changes in the squamous epithelium revealed that all the parameters in normal skin showed a significant statistical difference from the parameters of the inflammatory lesions of all groups (Table 1). Comparing the structures of the skin lesions in children and adults with typical clinical forms of psoriasis and AD, it was found that in the psoriasis group, the only

дали письменное информированное добровольное согласие на проведение лечебно-диагностических мероприятий, анализ данных медицинских документов и участие в исследовании.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительной морфометрической оценке изменений плоского эпителия установлено, что все исследуемые параметры нормальной кожи имеют значимое статистическое отличие от параметров воспалительных элементов всех групп (табл. 1). Сравнивая структуры элементов кожи детей и взрослых при типичных клинических формах псориаза и АД, установили, что в группе псориаза единственное различие между морфометрическими характеристиками бляшечных элементов у детей и взрослых состояло в длине акантотических тяжей, которые были длиннее у детей, чем у взрослых, на 12 %, и это максимальный показатель во всех сравниваемых группах. В группе АД значимое различие элементов у детей и взрослых выявлено по двум показателям: количеству акантотических тяжей и их толщине у основания. У взрослых количество акантотических тяжей меньше, чем у детей, на 9 %, и это минимальный показатель во всех группах, а толщина тяжей у основания на 25 % больше, чем у детей, и это максимальный показатель среди всех сравниваемых групп. Количество капиллярных петель в бляшечных элементах кожи в группах с псориазом было максимальным и статистически не различалось между детьми и взрослыми. При АД количество капиллярных петель в элементах у взрослых было на 46 % больше, чем у детей.

Таким образом, при сравнении воспалительных элементов кожи у детей и взрослых в группе псориаза имеет место одно незначительное отличие в длине акантотических тяжей, а в группе АД структурные изменения различаются по трем признакам и более значимы. В целом при сравнении типичных элементов псориаза и АД во всех возрастных группах у детей с псориазом бляшечные элементы имели самые длинные, тонкие, ровные (не сужающиеся к концу) акантотические тяжи с максимальным количеством капилляров в сосочковом слое. А самые редкие, короткие, широкие у основания и сужающиеся к концу тяжи – у взрослых с АД. Характеристики элементов у взрослых с псориазом и детей с АД занимают промежуточное положение в этом ряду.

При сравнении морфометрических показателей элементов кожи детей с НКК дерматоза с элементами остальных групп установлено, что

различия между морфометрическими характеристиками бляшек у детей и взрослых было количество акантотических эпидермальных ретикул, которые были на 12% длиннее у детей, чем у взрослых, и это максимальное значение во всех группах. В группе АД выявлено различие между поражениями у детей и взрослых по двум показателям: количество акантотических эпидермальных ретикул и их толщина у основания. У взрослых количество акантотических эпидермальных ретикул было на 9% меньше, чем у детей, и это минимальный показатель во всех группах; а толщина эпидермальных ретикул у основания была на 25% больше, чем у детей, и это максимальный показатель среди всех сравниваемых групп. Количество капиллярных петель в коже в группе псориаза было максимальным и не отличалось статистически между детьми и взрослыми. При АД количество капиллярных петель в поражениях у взрослых было на 46% больше, чем у детей.

Таким образом, при сравнении воспалительных поражений у детей и взрослых в группе псориаза выявлено одно незначительное различие в длине акантотических эпидермальных ретикул, а в группе АД структурные изменения различаются по трем показателям, и они более значимы. В целом, при сравнении типичных поражений псориаза и АД во всех возрастных группах, у детей с псориазом бляшки имели самую длинную, самую тонкую, самую ровную (не сужающуюся к концу) акантотическую эпидермальную ретикулу с максимальным количеством капилляров в сосочковом дермисе. А самые редкие, самые короткие, самые широкие у основания и сужающиеся к концу тяжи – у взрослых с АД. Характеристики поражений у взрослых с псориазом и детей с АД занимают промежуточное положение в этом ряду.

При сравнении морфометрических параметров поражений кожи у детей с НКК дерматоза с поражениями остальных групп, было установлено, что у детей с псориазом бляшки имели самую длинную, самую тонкую, самую ровную (не сужающуюся к концу) акантотическую эпидермальную ретикулу с максимальным количеством капилляров в сосочковом слое. А самые редкие, самые короткие, самые широкие у основания и сужающиеся к концу тяжи – у взрослых с АД. Характеристики поражений у взрослых с псориазом и детей с АД занимают промежуточное положение в этом ряду.

общих морфологических признаков больше при псориазе. Так, из 6 морфометрических характеристик 4 имеют сходные значения: количество акантотических тяжей, их длина, толщина у основания и толщина надсосочкового слоя. Такое же количество общих признаков (четыре), но в ином составе, выявлено в элементах у детей при псориазе и НКК дерматоза: количество акантотических тяжей, толщина у основания, толщина надсосочкового слоя и количество капилляров в сосочковом слое. Три общих признака имеются с показателями элементов при АД у детей. Наибольшие различия наблюдались между элементами группы НКК дерматоза и элементами при АД у взрослых: только один общий признак – толщина акантотических тяжей у конца.

Таким образом, воспалительные элементы кожи детей с НКК дерматоза морфологически характеризуются сходными с псориазом количеством акантотических тяжей, их длиной, шириной у основания, толщиной надсосочкового слоя эпидермиса, большим количеством капилляров в сосочковом слое дермы, в то время как форма акантотических тяжей, суживающихся к концу, общая с элементами при АД.

На основе данных, полученных в ходе морфометрии и представленных в табл. 1, построены графические профили плоского эпителия нормальной кожи и воспалительных элементов всех сравниваемых групп (рис. 1). Графическая модель показывает наглядное различие архитектоники эпидермиса у взрослых и детей в группах псориаза и АД в форме и количестве акантотических тяжей, их длине, толщине надсосочкового слоя и количестве капилляров в сосочковом слое дермы. В то же время архитектурный профиль структурных элементов кожи группы детей с НКК дерматоза, проявляя признаки обеих групп, демонстрирует промежуточное положение с акантотическими тяжами такой же формы, как при АД, но длинными и частыми как при псориазе.

При оценке клеточного состава воспалительного инфильтрата, так же как и при оценке структурных изменений, получено значимое статистическое различие по всем параметрам между нормальной кожей и элементами всех групп. В биоптатах нормальной кожи общая клеточность инфильтратов самая низкая (табл. 2), представлена макрофагами, составляющими более 80 % популяции клеток в сосочковом и сетчатом слое, с наличием единичных плазмочитов, нейтрофилов и эозинофилов – по 0,5–0,7 % соответственно (табл. 3). Самая высокая плотность инфильтратов кожи имеет место при псориазе, как у детей, так и у взрослых, и более выражена у взрослых –

is the thickness of acanthotic epidermal rete ridges at the end.

Thus, skin lesions in children with UCP of dermatosis are morphologically characterized by signs that are similar to psoriasis namely: number of acanthotic epidermal rete ridges, their length, width at the base, thinness of the suprapapillary epidermis, increased number of capillaries in the papillary dermis, while the shape of acanthotic epidermal rete ridges, tapering towards the end is common – with the lesions in AD.

Based on the morphometry data (Table 1), the patterns of the squamous epithelium of normal skin and inflammatory lesions of all the compared groups were presented graphically (Fig. 1). The graphic model shows a clear difference between the epidermal architectonics in adults and children from groups of psoriasis and AD by the shape and number of acanthotic epidermal rete ridges, their length, thickness of suprapapillary epidermis and the number of capillaries in the papillary dermis. At the same time, the architectonics of the skin lesions in children with UCP of dermatosis, showing signs of both groups, demonstrates an intermediate position with acanthotic epidermal rete ridges of the same shape as in AD, but long and at a shorter distance as in psoriasis.

When assessing the cellular composition of the inflammatory infiltrate, as well as when assessing structural changes, significant statistical differences in all indicators between normal skin and skin lesions for all groups were revealed. In normal skin biopsies, the total infiltrate cellularity is the lowest (Table 2), represented by macrophages, which make up more than 80% of the cell population in the papillary and reticular dermis, the presence of single plasmocytes, neutrophils and eosinophils – 0,5–0,7%, respectively (Table 3). The highest density of skin infiltrates is recorded in psoriasis, both in children and adults, and is more pronounced in adults – 73,2 and 97,8 cells in the field of view, respectively. When comparing pairs of children/adults with a typical picture of psoriasis and AD, infiltrate cellularity of the dermis is higher in adults by 25 and 40%, respectively. The main cellular substrate of the dermal inflammatory infiltrate in all groups included macrophages and lymphocytes (Table 3), representing on average 98–99% of the cell population in both layers, with the relative number of lymphocytes higher in the reticular dermis, and macrophages higher in the papillary dermis of skin lesions from all groups. However, the distribution by cellular composition differs between adults and children: in children, the proportion of lymphocytes in

**Таблица 1.** Результаты морфометрического исследования многослойного плоского эпителия биоптатов элементов кожи взрослых и детей с псориазом и АД и детей с НКК дерматоза, М (SD)**Table 1.** Results of a morphometric study of the multilayered squamous epithelium of skin lesion biopsies from adults and children with psoriasis and AD and from children with UCP of dermatosis, M (SD)

| Параметр<br>Parameter                                                                                                  | Норма<br>Healthy<br>skin<br>(n = 10) | Дети с НКК<br>Children<br>with UCP<br>(n = 10) | Псориаз,<br>дети<br>Psoriasis,<br>children<br>(n = 7) | Псориаз,<br>взрослые<br>Psoriasis,<br>adults<br>(n = 10) | АД, дети<br>AD, children<br>(n = 10) | АД, взрослые<br>AD, adults<br>(n = 7) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <i>Эпидермис / Epidermis</i>                                                                                           |                                      |                                                |                                                       |                                                          |                                      |                                       |
| Количество акантотических<br>тяжей (Nv)<br>Number of acanthotic epidermal<br>rete ridges (Nv)                          | 5,0 (0,36)                           | 7,4 (0,19)                                     | 7,5 (0,15)                                            | 7,8 (0,153)                                              | 7,1 (0,23) <sup>1</sup>              | 6,5(0,24) <sup>1,2</sup>              |
| Длина акантотических тяжей<br>(мкм)<br>Length of acanthotic epidermal<br>rete ridges (μ)                               | 2,6 (0,16)                           | 7,1 (0,23)                                     | 8,7 (0,22) <sup>2,3</sup>                             | 7,7 (0,26) <sup>3</sup>                                  | 5,0 (0,22) <sup>2</sup>              | 5,4 (0,23) <sup>2</sup>               |
| Толщина акантотического тяжа<br>у основания (мкм)<br>Thickness of acanthotic epidermal<br>rete ridges at the base (μ)  | 0,6 (0,06)                           | 1,6 (0,08)                                     | 1,5 (0,07)                                            | 1,5 (0,07)                                               | 1,6 (0,09) <sup>1</sup>              | 2 (0,1) <sup>1,2</sup>                |
| Толщина акантотического тяжа<br>у конца (мкм)<br>Thickness of acanthotic epidermal<br>rete ridges at the end (microns) | 0,6 (0,06)                           | 1,1 (0,05)                                     | 1,3 (0,07) <sup>2</sup>                               | 1,4 (0,05) <sup>2</sup>                                  | 1,1 (0,07)                           | 1,1 (0,07)                            |
| Толщина надсосочкового слоя<br>(мкм)<br>Thickness of the suprapapillary<br>epidermis (μ)                               | 0,8 (0,05)                           | 1,5 (0,09)                                     | 1,5 (0,11)                                            | 1,6 (0,08)                                               | 1,9 (0,11) <sup>2</sup>              | 1,9 (0,07) <sup>2</sup>               |
| <i>Сосуды / Vessels</i>                                                                                                |                                      |                                                |                                                       |                                                          |                                      |                                       |
| Количество капилляров<br>сосочкового слоя дермы (Nv)<br>Number of capillaries of the<br>papillary dermis (Nv)          | 3,1 (0,33)                           | 6,9 (0,41)                                     | 7,6 (0,59)                                            | 7,9 (0,53) <sup>2</sup>                                  | 3,2 (0,26) <sup>1,2</sup>            | 4,7 (0,37) <sup>1,2</sup>             |

П р и м е ч а н и я : АД – атопический дерматит; НКК – неопределенная клиническая картина.

<sup>1</sup> Различия статистически значимы при сравнении между группами атопического дерматита взрослых и детей ( $p \leq 0,05$ ).<sup>2</sup> Различия статистически значимы при сравнении между исследуемой группой и остальными группами ( $p \leq 0,05$ ).<sup>3</sup> Различия статистически значимы при сравнении между группами псориаза взрослых и детей ( $p \leq 0,05$ ).

N o t e s : AD – atopic dermatitis; UCP – undetermined clinical picture.

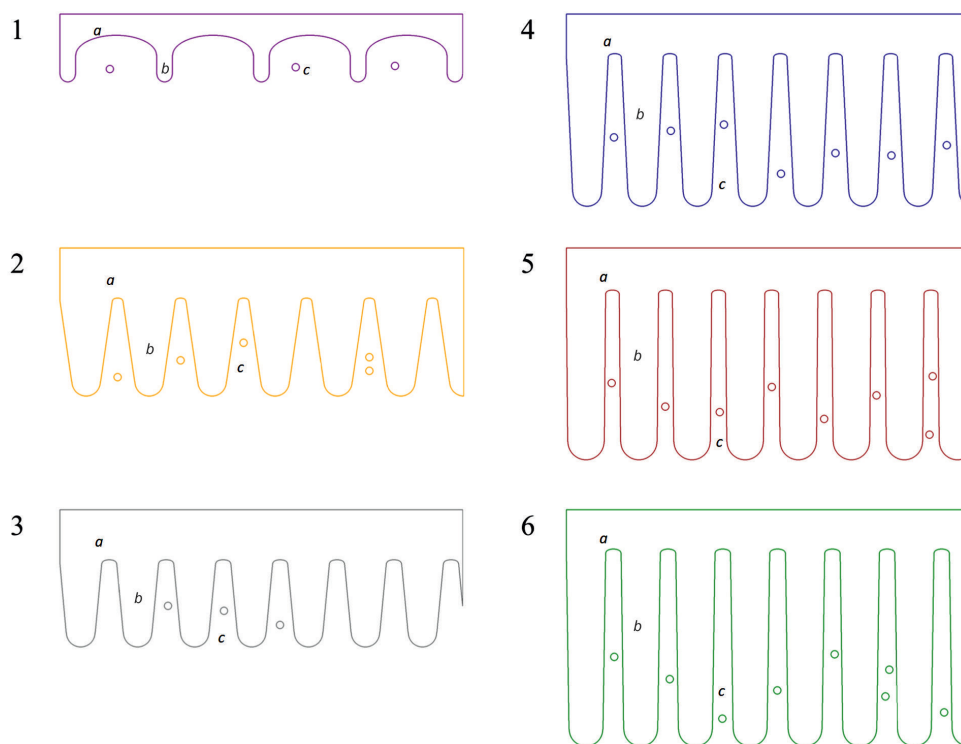
<sup>1</sup> Differences are statistically significant when comparing the groups of AD in adults and children ( $p \leq 0,05$ ).<sup>2</sup> Differences are statistically significant when compared between the study group and the rest groups ( $p \leq 0,05$ ).<sup>3</sup> Differences are statistically significant when compared between adult and children psoriasis groups ( $p \leq 0,05$ ).

73,2 и 97,8 клеток в поле зрения соответственно. При сравнении пар дети/взрослые при типичной картине псориаза и АД клеточность инфильтрата дермы выше у взрослых на 25 и 40 % соответственно. Основной клеточный субстрат воспалительного инфильтрата дермы во всех группах представляли макрофаги и лимфоциты (см. табл. 3), составляющие в среднем 98–99 % клеточной популяции в обоих слоях, при этом относительное количество лимфоцитов выше в сетчатом слое, а макрофагов – в сосочковом слое элементов всех групп. Однако распределение по клеточному составу у взрослых и детей отличается: у детей доля лимфоцитов в сосочковом и сетчатом слое выше, чем у взрослых, в среднем на 10 %:

the papillary and reticular dermis is higher than in adults by an average of 10%: 32,0 and 40,5% in psoriasis and 15,0 and 28,6% in AD. The number of plasma cells in infiltrates in all groups with a typical clinical picture of psoriasis and AD, as well as in normal skin, is low. The number of neutrophils is maximal in plaque lesions in psoriasis, no statistically significant differences between the groups of children and adults were registered. There are more eosinophils in both layers of lesions in AD.

For example, comparing the skin lesions of adults and children with psoriasis and AD, it was found that in children, the skin lesions are less cellular and have a high count of lymphocytes. The count of granulocytes in the skin lesions in children and adults does





**Рис. 1.** Профиль плоского эпителия (a) в элементах кожи с акантотическими тяжами (b) и капиллярами сосочкового слоя дермы (c): 1 – нормальная кожа; 2 – атопический дерматит, взрослые; 3 – атопический дерматит, дети; 4 – дети с неопределенной клинической картиной дерматоза; 5 – псориаз, взрослые; 6 – псориаз, дети

**Fig. 1.** Patterns of the squamous epithelium (a) in skin lesions with acanthotic epidermal rete ridges (b) and capillaries of the papillary dermis (c): 1 – normal skin; 2 – atopic dermatitis, adults; 3 – atopic dermatitis, children; 4 – children with an undetermined clinical picture of dermatosis; 5 – psoriasis, adults; 6 – psoriasis, children

32,0 и 40,5 % при псориазе и 15,0 и 28,6 % при АД. Количество плазматических клеток в инфильтратах во всех группах с типичной клинической картиной псориаза и АД, так же как и в норме, невелико. Количество нейтрофилов максимально в бляшечных элементах при псориазе, статистически различий между группами детей и взрослых не выявлено. Эозинофилов больше в обоих слоях элементов при АД.

not differ significantly, although neutrophils predominate in psoriasis, and eosinophils – in AD.

The skin lesions of the studied group of children with UCP of dermatosis have intermediate values of inflammatory infiltrate cellularity between the groups of psoriasis and AD. Morphometric analysis of the inflammatory infiltrate cellularity in the group studied showed the highest absolute and relative values of the lymphocyte counts among all the groups compared in

**Таблица 2.** Результаты морфометрического исследования численной плотности клеток (Nv) воспалительного инфильтрата биоптатов элементов кожи взрослых и детей с псориазом и АД и детей с НКК дерматоза, M (SD)

**Table 2.** Results of a morphometric study of the numerical density of cells (Nv) of the inflammatory infiltrate in skin lesion biopsies from adults and children with psoriasis and AD and children with UCP of dermatosis, M (SD)

| Слой<br>Layer          | Норма<br>Healthy skin<br>(n = 10) | Дети с НКК<br>Children<br>with UCP<br>(n = 10) | Псориаз,<br>дети<br>Psoriasis,<br>children<br>(n = 7) | Псориаз,<br>взрослые<br>Psoriasis,<br>adults<br>(n = 10) | АД, дети<br>AD, children<br>(n = 10) | АД, взрослые<br>AD, adults<br>(n = 7) |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Сосочковый / Papillary | 13,5 (0,86)                       | 24,6 (2,03)                                    | 32,8 (2,74)                                           | 41,2 (2,75)                                              | 16,6 (1,34)                          | 30,2 (2,05)                           |
| Сетчатый / Reticular   | 21,4 (1)                          | 32,4 (2,15)                                    | 40,4 (3,34)                                           | 56,6 (3,45)                                              | 24,1 (1,54)                          | 37,2 (2,6)                            |
| Всего... / Total ...   | 34,9 (1,86)                       | 57 (4,18)                                      | 73,2 (6,08)                                           | 97,8 (6,2)                                               | 40,7 (2,88)                          | 67,4 (4,65)                           |

П р и м е ч а н и е . АД – атопический дерматит; НКК – неопределенная клиническая картина.  
N o t e : AD – atopic dermatitis; UCP – undetermined clinical picture.

**Таблица 3.** Результаты морфометрического исследования клеточного состава воспалительного инфильтрата биоптатов элементов кожи взрослых и детей с псориазом и АД и детей с НКК дерматоза, % (М (SD))**Table 3.** Results of a morphometric study of the inflammatory infiltrate cellularity in skin lesion biopsies from adults and children with psoriasis and AD and children with UCP of dermatosis, % (M (SD))

| Клетки инфильтрата<br>Infiltrate cells | Норма<br>Healthy skin<br>(n = 10) | Дети с НКК<br>Children with UCP<br>(n = 10) | Псориаз, дети<br>Psoriasis, children<br>(n = 7) | Псориаз, взрослые<br>Psoriasis, adults<br>(n = 10) | АД, дети<br>AD, children<br>(n = 10) | АД, взрослые<br>AD, adults<br>(n = 7) |
|----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Лимфоциты:</b>                      |                                   |                                             |                                                 |                                                    |                                      |                                       |
| сосочковый слой<br>papillary layer     | 9,6 (1,03)                        | 44,3 (3,37)                                 | 32,0 (3,07) <sup>1,2</sup>                      | 22,8(2,62) <sup>1,2</sup>                          | 15,0 (0,42) <sup>2,3</sup>           | 9,6 (0,96) <sup>2,3</sup>             |
| сетчатый слой<br>reticular layer       | 14,9 (0,14)                       | 54,6 (3,42)                                 | 40,5 (3,46) <sup>1,2</sup>                      | 29,1 (2,19) <sup>1,2</sup>                         | 28,6 (2,07) <sup>2,3</sup>           | 15,1 (1,12) <sup>2,3</sup>            |
| <b>Плазмоциты:</b>                     |                                   |                                             |                                                 |                                                    |                                      |                                       |
| сосочковый слой<br>papillary layer     | 0,7 (0,29)                        | 0,3 (0,12)                                  | 0 (0)                                           | 0,16 (0,09)                                        | 0,24 (0,12) <sup>3</sup>             | 0,03 (0,03) <sup>2,3</sup>            |
| сетчатый слой<br>reticular layer       | 0,5 (0,01)                        | 0 (0)                                       | 0,5 (0,29) <sup>1</sup>                         | 0,07 (0,03) <sup>1</sup>                           | 0,08 (0,08)                          | 0,3 (1,15)                            |
| <b>Макрофаги:</b>                      |                                   |                                             |                                                 |                                                    |                                      |                                       |
| сосочковый слой<br>papillary layer     | 88,1 (4,5)                        | 54,4 (4,3)                                  | 63,4 (4,23) <sup>1,2</sup>                      | 72,0 (2,76) <sup>1,2</sup>                         | 83,1 (5,42) <sup>2,3</sup>           | 86,8 (5,03) <sup>2,3</sup>            |
| сетчатый слой<br>reticular layer       | 83,6 (4,15)                       | 44,1 (2,8)                                  | 56,6 (3,93) <sup>1,2</sup>                      | 67,5 (3,3) <sup>1,2</sup>                          | 69,2 (3,69) <sup>2,3</sup>           | 81,9 (4,08) <sup>2,3</sup>            |
| <b>Нейтрофилы:</b>                     |                                   |                                             |                                                 |                                                    |                                      |                                       |
| сосочковый слой<br>papillary layer     | 0,7 (0,22)                        | 0,7 (0,24)                                  | 3,9 (0,8) <sup>1,2</sup>                        | 4,9 (1,0) <sup>1,2</sup>                           | 1,2 (0,4)                            | 1,3 (0,5)                             |
| сетчатый слой<br>reticular layer       | 0,5 (0,19)                        | 0,6 (0,21)                                  | 2,2 (0,5)                                       | 2,8 (0,4) <sup>2</sup>                             | 0,8 (0,4) <sup>2</sup>               | 1,1 (0,3)                             |
| <b>Эозинофилы:</b>                     |                                   |                                             |                                                 |                                                    |                                      |                                       |
| сосочковый слой<br>papillary layer     | 0,7 (0,22)                        | 0,2 (0,12)                                  | 0,3 (0,2)                                       | 0,2 (0,08)                                         | 0,6 (0,05) <sup>2,3</sup>            | 1,3 (0,3) <sup>2,3</sup>              |
| сетчатый слой<br>reticular layer       | 0,5 (0,19)                        | 0,3 (0,19)                                  | 0,05 (0,05)                                     | 0,1 (0,1)                                          | 1,2 (0,2) <sup>2</sup>               | 1,3 (0,3) <sup>2</sup>                |

П р и м е ч а н и я : АД – атопический дерматит; НКК – неопределенная клиническая картина.

<sup>1</sup> Различия статистически значимы при сравнении между группами псориаза взрослых и детей ( $p \leq 0,05$ ).<sup>2</sup> Различия статистически значимы при сравнении между показателями исследуемой группы и остальными группами ( $p \leq 0,05$ ).<sup>3</sup> Различия статистически значимы при сравнении между группами атопического дерматита взрослых и детей ( $p \leq 0,05$ ).

N o t e s : AD – atopic dermatitis; UCP – undetermined clinical picture.

<sup>1</sup> The differences are statistically significant when compared between adult and child psoriasis groups ( $p \leq 0,05$ ).<sup>2</sup> Differences are statistically significant when compared between the indicators of the studied group and the rest groups ( $p \leq 0,05$ ).<sup>3</sup> Differences are statistically significant when compared between the groups of AD in adults and children ( $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, сравнивая элементы кожи взрослых и детей при псориазе и АД, выявили, что у детей элементы менее клеточные и с большим содержанием лимфоцитов. Количество гранулоцитов в элементах у детей и взрослых не имеет значимых отличий, при том, что при псориазе преобладают нейтрофилы, а при АД – эозинофилы.

Элементы исследуемой группы детей с НКК дерматоза имеют промежуточные значения клеточности воспалительных инфильтратов между группами псориаза и АД. Морфометрический анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата исследуемой группы показал максимальные абсолютные и относительные

both layers of the dermis, especially in the reticular layer, where they made up more than half of all the cells. The count of neutrophils in both dermal layers of this group is lower than in psoriasis, and is comparable to AD, and the count of eosinophils is lower than in AD, and is comparable to psoriasis.

In general, the inflammatory infiltrate cellularity in the skin lesions in children with UCP of dermatosis is characterized by intermediate cellularity with the maximal lymphocyte count in the infiltrate among all the groups compared and, accordingly, the minimal macrophage count. The granulocyte count was the lowest among the compared groups, without a significant predominance of neutrophils or eosinophils.

тельные значения количества лимфоцитов среди всех сравниваемых групп в обоих слоях дермы, особенно в сетчатом, где они составляют более половины всех клеток. Количество нейтрофилов в обоих слоях дермы этой группы ниже, чем при псориазе, и сравнимо с АД, а количество эозинофилов ниже, чем при АД, и сравнимо с псориазом.

В целом клеточный состав воспалительного инфильтрата в элементах кожи детей с НКК дерматоза характеризуется промежуточной клеточностью с максимальным количеством лимфоцитов в инфильтрате среди всех сравниваемых групп и, соответственно, минимальным количеством макрофагов. Количество гранулоцитов было наименьшим среди сравниваемых групп, без значимого преобладания нейтрофилов или эозинофилов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические формы проявления псориаза и АД в зависимости от расы, этнической принадлежности и возраста пациентов описаны дерматологами довольно подробно [3, 20–22], в то время как описания морфологической картины в биоптатах кожи элементов в зависимости от этих признаков нами не найдены. Отдельные закономерности в морфологических проявлениях в литературе прослеживаются лишь для различных форм заболевания и стадий развития элемента [16, 17]. Поэтому основное внимание в нашем исследовании было уделено сравнению элементов кожи при типичных формах псориаза и АД в разных возрастных группах, с последующим сравнением полученных данных с изменениями, выявленными в элементах при НКК дерматоза.

Наше исследование показало, что структурные изменения эпидермиса и воспалительного инфильтрата в элементах у детей и взрослых в пределах одной нозологии имеют достоверные статистические отличия в архитектуре элемента и сопровождающем его воспалительном инфильтрате, при этом сохраняется общий план строения элемента, характерный для данного заболевания. При сравнении биоптатов кожи пациентов с НКК дерматоза и типичных форм установлено, что структурные преобразования эпидермиса по выбранным критериям были наиболее близки к псориатическим – по 4 общим признакам в бляшечных элементах как взрослого, так и детского псориаза, а также имели черты АД детей – 3 общих признака, таким образом приближаясь по строению все же к группам детского возраста.

## DISCUSSION

The clinical manifestations of psoriasis and AD depending on the race, ethnicity and age of the patients were described in detail by dermatologists [3, 20–22], while the descriptions of the morphological pattern in skin lesion biopsies depending on these signs were not found. Individual patterns of morphological manifestations can only be traced in the literature for various forms of the disease and the stage of development of lesions [16, 17]. Therefore, the main focus of our study was on the comparison of skin lesions in typical forms of psoriasis and AD in different age groups, followed by a comparison of the data obtained with the changes in the skin lesions in UCP of dermatosis.

Our study showed that structural changes in the epidermis and inflammatory infiltrate of lesions in children and adults, classified under the same nosology, have significant statistical differences in the architecture of the lesion and the accompanying inflammatory infiltrate, while maintaining the general structure of the lesion characteristic of this disease. When comparing skin biopsies of patients with UCP of dermatosis and typical forms, it was found that the structural transformations of the epidermis according to the selected criteria were closest to psoriatic morphologic changes – by 4 common signs in plaques of both adult and pediatric psoriasis, and also had features of pediatric AD – 3 common signs, therefore, finally approaching in the structure the groups of children. Due to its peculiarity, the inflammatory infiltrate of the lesions in UCP of dermatosis differed both in the total cell density in the dermis, and in the count of main cell subpopulations (lymphocytes and macrophages) from all groups, not corresponding to any of the comparison groups. The results obtained are consistent with the results of our study [14] and the existing theory of a single spectrum of inflammatory dermatoses with extremes in the form of psoriasis and AD, with the presence of an intermediate transitional point between them – an undetermined clinical form, or transition from one condition to another [1, 2, 4, 6, 23, 24].

## CONCLUSION

The morphometric study of skin biopsies from children with UCP of dermatosis showed that the structural transformations of the epidermis, according to the selected classical criteria, occupied an intermediate position between the groups of psoriasis and AD, and had more morphological features in common with the skin lesions in children. However, the revealed peculiarity of the inflammatory infil-

Воспалительный инфильтрат в элементах при НКК дерматоза отличался своеобразием как по общей плотности клеток в дерме, так и по количеству основных пулов клеток – лимфоцитов и макрофагов от всех групп, не соответствуя ни одной из групп сравнения. Полученные результаты согласуются с результатами нашего собственного исследования [14] и поддерживают существующую теорию единого спектра воспалительных дерматозов с крайними точками в виде псориаза и АД с наличием промежуточного переходного положения о неопределенной клинической форме между ними либо транзиторного перехода одного состояния в другое [1, 2, 4, 6, 23, 24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе морфометрического исследования биоптатов кожи детей с НКК заболевания установлено, что структурные преобразования эпидермиса по выбранным классическим критериям занимали промежуточное положение

trate of skin lesions in UCP of dermatosis requires further study. An evaluation of various classes of regulatory molecules in the cells of inflammatory infiltrates of skin lesions is the next step in our research.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

между группами псориаза и АД и имели больше общих морфологических черт с элементами кожи детей. Однако выявленное своеобразие воспалительного инфильтрата в элементах при НКК дерматоза требует дальнейшего изучения. Оценка различных классов регуляторных молекул в клетках воспалительных инфильтратов элементов дермы – следующий шаг нашего исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dong S., Li D., Shi D. Skin barrier-inflammatory pathway is a driver of the psoriasis-atopic dermatitis transition // *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;11:1335551. DOI: 10.3389/fmed.2024.1335551.
2. Tsai Y.C., Tsai T.F. Overlapping features of psoriasis and atopic dermatitis: from genetics to immunopathogenesis to phenotypes // *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5518. DOI: 10.3390/ijms23105518.
3. Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B. et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(5):1254-1264. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.015.
4. Bozek A., Zajac M., Krupka M. Atopic dermatitis and psoriasis as overlapping syndromes // *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7527859. DOI: 10.1155/2020/7527859.
5. Forward E., Lee G., Fischer G. Shades of grey: what is paediatric psoriasiform dermatitis and what does it have in common with childhood psoriasis? // *Clin. Exp. Dermatol.* 2021;46(1):65-73. DOI: 10.1111/ced.14373.
6. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? // *Curr. Opin. Immunol.* 2017;48:68-73. DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.008.
7. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y. et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;138(6):1639-1651. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
8. Kim H.O., Kang S.Y., Kim J.C. et al. Pediatric psoriasis: from new insights into pathogenesis to updates on treatment // *Biomedicines*. 2021;9(8):940. DOI: 10.3390/biomedicines9080940.

## REFERENCES

1. Dong S., Li D., Shi D. Skin barrier-inflammatory pathway is a driver of the psoriasis-atopic dermatitis transition. *Front. Med. (Lausanne)*. 2024;11:1335551. DOI: 10.3389/fmed.2024.1335551.
2. Tsai Y.C., Tsai T.F. Overlapping features of psoriasis and atopic dermatitis: from genetics to immunopathogenesis to phenotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(10):5518. DOI: 10.3390/ijms23105518.
3. Noda S., Suárez-Fariñas M., Ungar B. et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;136(5):1254-1264. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.015.
4. Bozek A., Zajac M., Krupka M. Atopic dermatitis and psoriasis as overlapping syndromes. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:7527859. DOI: 10.1155/2020/7527859.
5. Forward E., Lee G., Fischer G. Shades of grey: what is paediatric psoriasiform dermatitis and what does it have in common with childhood psoriasis? *Clin. Exp. Dermatol.* 2021;46(1):65-73. DOI: 10.1111/ced.14373.
6. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr. Opin. Immunol.* 2017;48:68-73. DOI: 10.1016/j.coi.2017.08.008.
7. Esaki H., Brunner P.M., Renert-Yuval Y. et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;138(6):1639-1651. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.07.013.
8. Kim H.O., Kang S.Y., Kim J.C. et al. Pediatric psoriasis: from new insights into pathogenesis to updates on treatment. *Biomedicines*. 2021;9(8):940. DOI: 10.3390/biomedicines9080940.



9. Dhar S., Srinivas S.M. Psoriasis in pediatric age group // *Ind. J. Dermatol.* 2022;67(4):374-380. DOI: 10.4103/ij.d.ijd\_570\_22.
10. Eichenfield L.F., Stripling S., Fung S. et al. Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting // *Paediatr. Drugs.* 2022;24(4):293-305. DOI: 10.1007/s40272-022-00499-x.
11. Ковалева Ю.С., Ведлер А.А., Козлова М.А., Субботин Е.А. Морфофункциональные характеристики кожи у детей, способы защиты и восстановления // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;10(2):35-39.
12. Гурова О.А., Козлов В.И. Особенности микроциркуляции крови в коже у детей // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2011;1:12-16.
13. Мурашкин Н.Н., Материкин А.И., Опрятин Л.А. и др. Особенности микробиома кожи у детей с atopическим дерматитом и новые возможности для патогенетической терапии // *Педиатрическая фармакология.* 2019;16(5):304-309. DOI: 10.15690/pf.v16i5.2060.
14. Юрина Н.В., Агеева Т.А., Makeenko O.A. и др. Морфологические особенности изменений кожи при неопределенной клинической картине псориаза и atopического дерматита у детей // *Уральский медицинский журнал.* 2023;22(2):102-108. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-102-108.
15. Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике: руководство / под ред. П.Г. Малькова, Г.А. Франка. М., 2011. С. 22–56.
16. Patterson J.W. *Weedon's Skin Pathology.* 4th ed. Elsevier Limited, 2016. P. 82–89, 123–125.
17. Hall B.J., Chisholm C., Vandergriff T., Jessup C. *Diagnostic Pathology. Nonneoplastic Dermatopathology.* 2nd ed. Elsevier, 2017. P. 4–5, 32–33.
18. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей. М.: Медицина, 2003. С. 87–91, 120–127.
19. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: руководство М.: Медицина, 1990. С. 58–138.
20. Nomura T., Wu J., Kabashima K., Guttman-Yassky E. Endophenotypic variations of atopic dermatitis by age, race, and ethnicity // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(6): 1840-1852. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.02.022.
21. Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):449-455. DOI: 10.1016/j.anai.2018.11.015.
22. Nicholas M.N., Chan A.R., Hessami-Booshehri M. Psoriasis in patients of color: differences in morphology, clinical presentation, and treatment // *Cutis.* 2020;106(2S),7-10;E10. DOI: 10.12788/cutis.0038.
23. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(5):1110-1118. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.053.
24. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(6):1420-1432. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.054.
9. Dhar S., Srinivas S.M. Psoriasis in pediatric age group. *Ind. J. Dermatol.* 2022;67(4):374-380. DOI: 10.4103/ij.d.ijd\_570\_22.
10. Eichenfield L.F., Stripling S., Fung S. et al. Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr. Drugs.* 2022;24(4):293-305. DOI: 10.1007/s40272-022-00499-x.
11. Kovaleva Yu.S., Vedler A.A., Kozlova M.A., Subbotin E.A. Morphofunctional characteristics of the skin in children, ways of protection and restoration. *Russian Medical Inquiry.* 2018;10(2):35-39. (In Russ.)
12. Gurova O.A., Kozlov V.I. Features of blood microcirculation in the skin of children. *RUDN Journal of Medicine.* 2011;1:12-16. (In Russ.)
13. Murashkin N.N., Materikin A.I., Opryatin L.A. et al. Features of cutaneous microbiome in children with atopic dermatitis and new pathogenetic therapy options. *Pediatric Pharmacology.* 2019;16(5):304-309. DOI: 10.15690/pf.v16i5.2060. (In Russ.)
14. Yurina N.V., Ageeva T.A., Makeenko O.A. et al. Morphological features of skin changes in the undetermined clinical picture of psoriasis and atopic dermatitis in children. *Ural Medical Journal.* 2023;22(2):102-108. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-102-108. (In Russ.)
15. Malkov P.G., Frank G.A. (ed.) (2011). *Fundamentals of Quality Assurance in Histological Laboratory Technology: Guidelines.* Moscow. P. 22–56. (In Russ.)
16. Patterson J.W. (2016). *Weedon's Skin Pathology.* 4th ed. Elsevier Limited. P. 82–89, 123–125.
17. Hall B.J., Chisholm C., Vandergriff T., Jessup C. (2017). *Diagnostic Pathology. Nonneoplastic Dermatopathology.* 2nd ed. Elsevier. P. 4–5, 32–33.
18. Tsvetkova G.M., Mordovtseva V.V., Vavilov A.M., Mordovtsev V.N. (2003). *Pathomorphology of Skin Diseases: Guidelines for Physicians.* Moscow. Medicine. P. 87–91, 120–127. (In Russ.)
19. Avtandilov G.G. (1990). *Medical Morphometry: Guidelines.* Moscow. Medicine. P. 58–138. (In Russ.)
20. Nomura T., Wu J., Kabashima K., Guttman-Yassky E. Endophenotypic variations of atopic dermatitis by age, race, and ethnicity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(6): 1840-1852. DOI:10.1016/j.jaip.2020.02.022.
21. Brunner P.M., Guttman-Yassky E. Racial differences in atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(5):449-455. DOI: 10.1016/j.anai.2018.11.015.
22. Nicholas M.N., Chan A.R., Hessami-Booshehri M. Psoriasis in patients of color: differences in morphology, clinical presentation, and treatment. *Cutis.* 2020;106(2S), 7-10;E10. DOI:10.12788/cutis.0038.
23. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(5):1110-1118. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.053.
24. Guttman-Yassky E., Nograles K.E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(6):1420-1432. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.054.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Юрина Наталья Владимировна** – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6907-8629.

**Агеева Татьяна Августовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

**Леонтьев Данил Вячеславович** – студент ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0006-8005-4392.

**Кливер Евгений Эдуардович** – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3915-3616.

**Сергеева Ирина Геннадьевна** – д-р мед. наук, профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии В. Зельдмана ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1748-8957.

## ABOUT THE AUTHORS

**Natalya V. Yurina** – Post-graduate Student, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6907-8629.

**Tatyana A. Ageeva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

**Danil V. Leontyev** – Student, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0006-8005-4392.

**Evgeniy E. Kliver** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University; Head, Pathoanatomical Department, Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3915-3616.

**Irina G. Sergeeva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Fundamental Medicine, Zeldman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1748-8957.



## Роль ультразвуковых показателей и клинико-анамнестических данных при поздней задержке роста плода как потенциальных факторов риска госпитализации новорожденных в ОРИТ

Е.А. Щербакова, Н.Г. Истомина, А.Н. Баранов, А.М. Гржибовский

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Задержка роста плода (ЗРП) является одним из больших акушерских синдромов, вследствие которого отмечается высокая частота случаев госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Своевременное родоразрешение – единственный метод улучшения перинатальных исходов. Тем не менее до сих пор не выявлены предикторы, позволяющие определить оптимальные срок и метод родоразрешения с учетом индивидуализированного подхода.

**Ц е л ь .** Выявить связь клинико-анамнестических данных, ультразвуковых показателей и госпитализации в ОРИТ для новорожденных при позднем фенотипе ЗРП.

**М а т е р и а л и м е т о д ы .** С 2018 по 2022 г. в Перинатальном центре Архангельской областной клинической больницы (г. Архангельск) проводилось сплошное когортное исследование. В выборку вошли 314 женщин с подозрением на ЗРП. Чтобы оценить связь между госпитализацией новорожденных в ОРИТ и различными показателями, включая ультразвуковые данные, клинические данные и анамнез, был применен многомерный регрессионный анализ Пуассона. Также были рассчитаны нескорректированные и скорректированные относительные риски (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

**Р е з у л ь т а т ы .** В 111 случаях, что составляет 35,4 % от общей численности когорты, был обнаружен поздний фенотип задержки роста плода. Из них в 41 случае (36,9 %) новорожденным впоследствии требовалась госпитализация в ОРИТ. В парсимоничную модель были включены 4 статистически значимых фактора риска. Отклонения показателей пульсационного индекса маточной артерии (ПИ МА) (ОР = 1,28; 95% ДИ: 1,04–1,57), варикозное расширение вен нижних конечностей (ОР = 1,90; 95% ДИ: 1,12–3,26) и наличие беременности с ЗРП в анамнезе (ОР = 1,67; 95% ДИ: 1,03–2,71) были связаны с тяжелым состоянием ребенка при рождении. Изменение показателей пульсационного индекса артерии пуповины (ПИ АП) было связано с меньшим риском госпитализации новорожденных в ОРИТ (ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,61–0,99).

**З а к л ю ч е н и е .** Отклонения показателей ПИ МА по данным ультразвукового доплерографического исследования, наличие варикозно-расширенных вен у матери и беременности с ЗРП в анамнезе могут иметь прогностическое значение для принятия решения о времени и методе родоразрешения для улучшения исходов в перинатальном периоде. Изменение ПИ АП было связано с меньшим риском госпитализации новорожденных в ОРИТ. Для создания валидных моделей прогнозирования перинатальных осложнений с достаточными уровнями чувствительности и специфичности необходимо проведение дальнейших, более крупных многоцентровых исследований.

**Ключевые слова:** доплерография, задержка роста плода, ультразвуковое исследование, факторы риска, варикозное расширение вен нижних конечностей.

**Образец цитирования:** Щербакова Е.А., Истомина Н.Г., Баранов А.Н., Гржибовский А.М. Роль ультразвуковых показателей и клинико-анамнестических данных при поздней задержке роста плода как потенциальных факторов риска госпитализации новорожденных в ОРИТ // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):32-43. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-32-43

Поступила в редакцию 23.12.2024  
Прошла рецензирование 15.01.2025  
Принята к публикации 04.02.2025

Автор, ответственный за переписку  
Щербакова Елизавета Алексеевна: ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России. 163069, г. Архангельск, Троицкий просп., 51.  
E-mail: Liza140395@rambler.ru

Received 23.12.2024  
Revised 15.01.2025  
Accepted 04.02.2025

Corresponding author  
Elizaveta A. Shcherbakova: Northern State Medical University, 51, Troizkiy prosp., Arkhangelsk, 163069, Russia.  
E-mail: Liza140395@rambler.ru

## Role of ultrasound parameters and clinical anamnestic data in late-onset fetal growth restriction as potential risk factors for neonatal admission to the intensive care unit

E.A. Shcherbakova, N.G. Istomina, A.N. Baranov, A.M. Grjibovski

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Fetal growth restriction (FGR) is one of the major obstetric syndromes which leads to a high incidence of neonatal admission to the intensive care unit (ICU). Timely delivery is the only method to improve perinatal outcomes. However, no predictors have yet been identified to determine the optimal timing and mode of delivery, considering an individualized approach.

**A i m .** To identify the relationship between clinical and anamnestic data, ultrasound parameters and neonatal ICU admission with late-onset FGR.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** A continuous cohort study was carried out at the Perinatal Center of the Arkhangelsk Regional Clinical Hospital from 2018 to 2022. The sample included 314 women with suspected FGR. Multivariate Poisson regression was used to assess the association between neonatal ICU admission and different variables, including ultrasound, clinical data, and medical data. Unadjusted and adjusted relative risks (RR) with 95% confidence intervals (CI) were also calculated.

**R e s u l t s .** In 111 cases, which are 35,4% of the total, late-onset FGR was detected. Of these, in 41 cases (36,9%), newborns subsequently required ICU admission. Four statistically significant risk factors were included in the parsimonious model. Abnormalities of the uterine artery pulsatility index (UtA PI) (RR = 1,28; 95% CI: 1,04–1,57), varicose veins of the lower extremities (RR = 1,90; 95% CI: 1,12–3,26) and recurrent FGR (RR = 1,67; 95% CI: 1,03–2,71) were associated with poor status of the newborn at birth. Changes in the umbilical artery pulsatility index (UmA PI) were associated with a lower risk of neonatal ICU admission (RR = 0,78; 95% CI: 0,61–0,99).

**C o n c l u s i o n .** Abnormal UtA PI values revealed during Doppler ultrasound examination, varicose vein disease in the mother, and recurrent FGR may have a predictive value for deciding on the timing and mode of delivery to improve perinatal outcomes. Abnormal UmA PI values were associated with a lower risk of neonatal ICU admission. It is necessary to reproduce the results in further larger multicenter studies to create valid models with appropriate levels of sensitivity and specificity for predicting perinatal complications.

**Keywords:** Doppler, fetal growth restriction, ultrasound examination, risk factors, varicose veins of the lower extremities.

**Citation example:** Shcherbakova E.A., Istomina N.G., Baranov A.N., Grjibovski A.M. Role of ultrasound parameters and clinical anamnestic data in late-onset fetal growth restriction as potential risk factors for neonatal admission to the intensive care unit. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):32-43. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-32-43

### ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) – состояние, при котором происходит недостаточное развитие плода вследствие дисфункции плаценты, что в конечном итоге приводит к высоким показателям заболеваемости и смертности в перинатальном периоде [1]. При задержке роста происходит нарушение кровотока в системе «мать – плацента – плод», которое в дальнейшем приводит к тяжелому состоянию новорожденного и необходимости госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. При поздней ЗРП, как правило, преобладают материнские стромально-сосудистые изменения в

### INTRODUCTION

Fetal growth restriction (FGR) is the failure of fetal growth because of placental dysfunction, which ultimately leads to high rates of perinatal morbidity and mortality [1]. In growth restriction, blood flow in the mother-placenta-fetus system is disrupted, which further leads to a life-threatening condition of the newborn and the need for hospitalization in the intensive care unit (ICU) [2]. In late-onset FGR, the maternal vascular malperfusion-associated changes usually predominate, which can lead to unfavorable outcomes not only in the actual pregnancy but in the subsequent ones as well [3]. Placental insufficiency and fetal hypoxia are also observed in cases of vari-



плаценте, которые могут приводить к неблагоприятным исходам не только при данной беременности, но и при последующих [3]. Также плацентарная недостаточность и гипоксия плода наблюдаются в случаях варикозного расширения вен нижних конечностей (ВРВНК) вследствие структурных поражений венозных сосудов [4].

Диагностика и оценка состояния плода при задержке роста осуществляется при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с применением метода доплерографии. Оцениваются показатели пульсационного индекса артерии пуповины (ПИ АП) и средней мозговой артерии (ПИ СМА), а также маточной артерии (ПИ МА) и церебро-плацентарного отношения (ЦПО) [5]. В исследовании R. Peasley et al. (2023) были отдельно выделены плоды группы высокого риска поздней формы ЗРП, включающей наличие предполагаемой массы плода менее 3-го центиля, ПИ АП >95-го центиля или предполагаемой массы плода от 3-го до 10-го центиля или отклонение показателей окружности живота или отклонения доплерографических показателей. В данной группе значительно чаще отмечалась гипотермия, гипогликемия и случаи госпитализации в ОРИТ [6]. Именно поэтому выбор срока и метода родоразрешения крайне важны для улучшения перинатальных исходов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить связь клинико-анамнестических данных, ультразвуковых показателей и госпитализации в ОРИТ для новорожденных при позднем фенотипе ЗРП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В Перинатальном центре Архангельской областной клинической больницы (г. Архангельск) с 1 января 2018 по 31 декабря 2022 г. проводилось когортное исследование, в котором всего приняли участие 314 женщин, беременность которых предположительно протекала на фоне позднего фенотипа ЗРП [7]. Включение в исследование предусматривало следующие критерии: возраст матери от 19 до 45 лет, естественно наступившая беременность одним ребенком, отсутствие врожденных аномалий у плода, пренатально диагностированная ЗРП и согласие на участие в исследовании. Исключались из исследования женщины с многоплодной беременностью, наличием у плода врожденных аномалий, беременностью, наступившей с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, а

cosе veins of the lower extremities (VVLE) because of structural lesions of the venous vessels [4].

Diagnosis and assessment of fetal status in growth restriction is carried out using Doppler ultrasound. Such parameters as the umbilical artery pulsatility index (UmA PI) and the middle cerebral artery pulsatility index (MCA PI), as well as the uterine artery pulsatility index (UtA PI) and the cerebro-placental ratio (CPR) are evaluated [5]. In a study by Peasley et al. (2023), fetuses of the high-risk group of late-onset FGR were separately identified, including the presence of estimated fetal weight <3<sup>rd</sup> centile, UmA PI >95<sup>th</sup> centile, or estimated fetal weight from 3<sup>rd</sup> to 10<sup>th</sup> centile, or with abnormal abdominal circumference, or abnormal Doppler parameters. Hypothermia, hypoglycemia, and ICU admission were significantly more common in this group [6]. That is why the choice of the timing and mode of delivery is of utmost importance for improving perinatal outcomes.

## AIM OF THE RESEARCH

To identify the relationship between clinical and anamnestic data, ultrasound parameters and neonatal ICU admission in late-onset FGR.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

From January 1, 2018 to December 31, 2022, a cohort study involved a total of 314 women with suspected late-onset FGR was carried out at the Perinatal Center of the Arkhangelsk Regional Clinical Hospital [7]. Inclusion criteria were the following: maternal age from 19 to 45 years, naturally occurring singleton pregnancy, no congenital fetal anomalies, prenatally diagnosed FGR, and consent to participate in the study. Women with multiple pregnancies, fetal congenital anomalies, pregnancy caused by assisted reproductive technologies, as well as those who refused to participate, were excluded from the study. Subsequently, the cases were reanalyzed taking into account the modern Delphi consensus criteria (2016) and the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> standards; as a result, 111 cases of FGR were included in the study, and the course of pregnancy was followed-up until delivery.

The group of cases of neonatal ICU admission was compared with the group in which neonatal status was satisfactory or of medium severity. The comparison was based on the value (for continuous variables) and frequency (categorical variables) of potential risk factors. Specialists assessed the condition of newborns using 1-min and 5-min Apgar scores. In Apgar score from 4 to 10, neonatal status was considered satisfactory. When Apgar score was <4, resusci-

также те, кто отказался участвовать. В дальнейшем случаи были повторно проанализированы с учетом современных критериев консенсуса Delphi (2016) и центильных таблиц INTERGROWTH-21st; в результате в исследование вошли 111 случаев ЗРП, течение беременности было отслежено до момента родоразрешения.

Группа случаев, когда потребовалась госпитализация новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии, сравнивалась с группой, в которой состояние новорожденных рассматривалось как удовлетворительное или средней степени тяжести. Сравнение происходило по величине (для непрерывных переменных) и частоте (категориальные переменные) потенциальных факторов риска. Специалистами проведена оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни. При достижении от 4 до 10 баллов состояние новорожденных считалось удовлетворительным. В случае, когда оценка по шкале составляла менее 4 баллов, проводились реанимационные мероприятия, и в дальнейшем ребенок был госпитализирован в отделение интенсивной терапии [8]. Показанием для госпитализации являлось наличие у новорожденного с поздней формой ЗРП при гестации тяжелых нарушений витальных функций (требующее любой дыхательной поддержки, проведения инфузионной терапии и парентерального питания и введения иммуноглобулина). Антенатально гипоксия плода была выявлена при помощи инструментальных методов, включая ультразвуковое исследование и кардиотокографию [5, 9].

Беременным женщинам с подозрением на ЗРП было проведено полное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Нормальная беременность» (2020) и «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» (2022). Гестационную артериальную гипертензию (АГ) диагностировали, если после 20-й недели беременности систолическое давление превышало 140 мм рт. ст., а диастолическое – 90 мм рт. ст. в ходе двух и более измерений с интервалом не менее четырех часов. В случае разных результатов на обеих руках ориентировались на более высокие значения. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м). При дальнейшей обработке данных мы учитывали недостаточную массу тела ( $<18,5$  кг/м<sup>2</sup>). При сборе анамнеза и на

tation was carried out, and later the newborn was admitted to the ICU [8]. Indications for admission were severe disorders of vitals in the newborn with late-onset FGR during gestation (requiring any respiratory support, infusion therapy, parenteral nutrition, and administration of immunoglobulin). Antenatal fetal hypoxia was detected using clinical investigation, including ultrasound and cardiotocography [5, 9].

Pregnant women with suspected FGR underwent a full examination in accordance with the clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation “Normal pregnancy” (2020) and “Insufficient fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth restriction)” (2022). Gestational hypertension was diagnosed if, after the 20<sup>th</sup> week of gestation, a systolic pressure exceeded 140 mm Hg and diastolic pressure – 90 mm Hg during two or more measurements with a minimum four-hour interval. With different results on both hands, we considered higher values for diagnosis. Body mass index (BMI) was calculated as the ratio of body weight (kg) to the square of height (m). When further processing the data, we considered underweight ( $<18,5$  kg/m<sup>2</sup>). When taking medical history and based on medical records, we found out whether the patient smokes and whether FGR had been diagnosed in previous pregnancies. VVLE was confirmed by the presence of nodular or tortuous subcutaneous veins with a diameter of over 3 mm in an upright position. We also considered the results of the ultrasound examination of veins of lower limbs, confirming stage C2 and higher. Cervicitis was diagnosed based on the results of culture from the cervical canal: the diagnosis was made when at least 10<sup>5</sup> colony-forming units (CFU) of the same type of microorganisms were detected.

Ultrasound examination, which assessed blood flow parameters using Dopplerography, was performed on an expert class Voluson E8 ultrasound system (General Electric, USA). Crown-rump length was used to determine the exact gestational age. The measurement was carried out at 9<sup>+0</sup>–13<sup>+6</sup> weeks of gestation. If crown-rump length did not correlate to the menstrual cycle length for over 5 days, the gestational age was adjusted.

During the ultrasound examination, the fetal heartbeat, amniotic fluid volume and placenta localization were assessed. Fetometric data obtained during ultrasound were analyzed using the Hadlock sonographic model and the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> standards [10, 11]. To measure the amniotic fluid volume, the amniotic fluid index (AFI) and the maximum vertical pocket were evaluated. After that,

основе данных медицинской документации выясняли, курит ли пациентка и была ли диагностирована ЗРП при предыдущих беременностях. ВРВНК было подтверждено наличием узловатых или извитых подкожных вен диаметром более 3 мм при вертикальном положении пациентки. Также мы учитывали результаты ультразвуковых исследований вен нижних конечностей, подтверждающих стадию С2 и выше. Цервицит определяли по результатам посевов из цервикального канала: диагноз ставили при выявлении не менее  $10^5$  колониеобразующих единиц (КОЕ) одного типа микроорганизмов.

Ультразвуковое исследование, в рамках которого оценивались параметры кровотока с помощью доплерографии, выполнялось на аппарате экспертного класса Voluson E8 (General Electric, США). Для постановки точного срока беременности был использован копчиково-теменной размер плода (КТР). Измерение проводили при сроке  $9^{+0}$ – $13^{+6}$  нед гестации. Если КТР не соответствовал менструальному сроку более чем на 5 дней, срок гестации корректировался.

Во время ультразвукового исследования было оценено сердцебиение плода, количество околоплодных вод и расположение плаценты. Фетометрические данные, полученные в результате УЗИ, были проанализированы с помощью формулы Хэдлока и центильных таблиц INTERGROWTH-21st [10, 11]. Для измерения объема околоплодных вод выполнялась оценка индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и максимального вертикального кармана (МВК). После анализировали кровоток в артерии пуповины (АП). Показатели измеряли на свободно расположенной петле пуповины. Измерение параметров кровотока в средней мозговой артерии (СМА) проводили проксимальнее места выхода сосуда из Виллизиева круга. Кровоток в маточных артериях исследовали при продольном сканировании стенки малого таза. Затем, обнаружив область разделения общей подвздошной артерии, ультразвуковой датчик перемещали к боковой стенке матки до получения изображения кровотока МА. Затем вычисляли среднее арифметическое пульсационных индексов правой и левой маточных артерий. Пульсационный индекс (ПИ) рассчитывали как отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока. ЦПО рассматривалось как отношение ПИ СМА к ПИ АП. Пупочно-церебральное отношение (ПЦО) – инверсия числителя и знаменателя показателей при расчете

umbilical artery (UmA) blood flow was analyzed on a loosely positioned loop of the umbilical cord. Parameters of middle cerebral artery (MCA) blood flow were measured proximally to the vessel outlet from the circle of Willis. Uterine arteries' blood flow was examined by longitudinal imaging of the pelvic wall. Then, having detected the site of the common iliac artery division, the ultrasound transducer was moved to the lateral uterine wall as long as visualization of the UtA blood flow was obtained. Then the arithmetic mean of pulsatility indices of the right and left uterine arteries was calculated. The pulsatility index (PI) was calculated as the ratio of the difference between the maximum systolic and final diastolic velocity to the average blood flow velocity. The CPR was considered as the ratio of MCA PI to UmA PI. The umbilical-cerebral ratio (UCR) is the inversion of the numerator and denominator of the indicators when calculating the CPR. In assessing the values of the CPR, the Fetal Medicine Foundation (FMF) reference [12] and the clinical recommendations "Insufficient fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth retardation)" 2022 were used [5]. The UCR analysis was carried out based on the reference values provided by Acharya et al. [13].

#### Statistical analysis

Binary variables are represented as absolute numbers and percentages, while quantitative ones – as arithmetic averages (M) and standard deviations (SD). Differences between the groups in ultrasound parameters were assessed using the nonparametric Mann-Whitney test. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used to evaluate categorical values, depending on the expected values in each cell.

Multivariate Poisson regression was used to identify the relationship between potential risk factors and neonatal ICU admission. It was used to evaluate unadjusted and adjusted relative risks (RR) with 95% confidence intervals (CI). Robust variance in the CI analysis was used to more accurately reflect the variability of the regression coefficients [14]. Based on the literature data, the following potential risk factors were included in the multidimensional models: age under 25 years, UtA PI, UmA PI, CPR, oligohydramnios, BMI  $<18,5$  kg/m<sup>2</sup>, diagnosed gestational hypertension, VVLE, smoking, cervicitis, delivery of a child with FGR in the history. The ultrasound parameters were represented as continuous variables, and the rest – as binary ones. The value of 0,05 was an indicator of the level of critical significance. The data obtained were analyzed using Stata 18 statistical software (StataCorp LLC, USA) [15].



ЦПО. При оценке значений ЦПО использовались центильные таблицы Фонда медицины плода (FMF) [12] и клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» 2022 г. [5]. Анализ ЦПО проведен на основании референсных значений, представленных G. Acharya et al. [13].

#### Статистический анализ

Дихотомические признаки представлены как абсолютные числа и проценты, а количественные – как средние арифметические (М) и среднеквадратические отклонения (SD). Различия между группами по ультразвуковым показателям оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Критерии хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера применяли при оценке категориальных значений, в зависимости от ожидаемых значений в каждой ячейке.

Чтобы выявить связь между потенциальными факторами риска и госпитализацией новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии, применяли многомерный регрессионный анализ Пуассона. С его помощью оценивали нескорректированные и скорректированные относительные риски (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для более точного отражения вариабельности коэффициентов регрессии были использованы робастные ошибки при анализе ДИ [14]. Основываясь на данных литературы, в многомерные модели включали следующие потенциальные факторы риска: возраст до 25 лет, ПИ МА, ПИ АП, ЦПО, маловодие, ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>, диагностированная гестационная АГ, ВРВНК, курение, цервицит, рождение ребенка с ЗРП в анамнезе. Ультразвуковые показатели представляли в виде непрерывных переменных, а остальные – в виде бинарных. Показателем критического уровня значимости являлось значение 0,05. Данные в исследовании были проанализированы при помощи пакета статистических программ Stata 18 (StataCorp LLC, США) [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 111 случаях, что составляет 35,4 % от общего числа случаев, был выявлен поздний фенотип ЗРП, в 41 (36,9 %) случае из 111 впоследствии потребовалась госпитализация новорожденных в ОРИТ.

Клинико-анамнестические (табл. 1) и ультразвуковые и доплерографические признаки (рис. 1) представлены отдельно, учитывая различные типы данных.

## RESULTS

In 111 cases, which are 35,4% of the total, the late-onset FGR was detected; in 41 (36,9%) cases out of 111 cases, subsequently, the ICU admission was required.

Clinical and anamnestic data (Table 1), as well as ultrasound and Dopplerography findings (Fig. 1) are presented separately, taking into account different types of data.

An analysis of clinical and anamnestic data in the study group showed that the most significant factors were maternal underweight (BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>), gestational hypertension, VVLE, and recurrent FGR.

When analyzing the Doppler ultrasound indices, it was revealed that in cases of admission to the neonatal ICU, a more pronounced impairment of blood flow was noted antenatally. Significant abnormalities were identified in the values of Uta PI ( $p = 0,014$ ), UCR ( $p = 0,002$ ), and CPR ( $p = 0,028$ ).

The results of assessment of the independent influence of each of the studied factors on the probability of ICU admission are presented in Table 2.

When assessing the unadjusted risks, the most significant factors were oligohydramnios, gestational hypertension, VVLE, and a history of FGR.

Later, when carrying out mathematical correction, it was revealed that deviations in Uma PI, Uta PI according to Doppler ultrasound, the presence of varicose veins in the mother, and recurrent FGR were statistically significant. In the presence of clinical and anamnestic factors, the risk of admission to the ICU was 1,28–1,91 times higher.

An interesting fact is that a change in Uma PI is associated with a lower risk of poor neonatal status.

## DISCUSSION

The issue of prolongation of gestation is raised in every pregnancy complicated by FGR. It is important to decide whether it is necessary to achieve maturity of the fetal organ systems or whether preterm delivery is needed, since there is a high risk of fetal deterioration and subsequent admission of the newborn to the ICU [1].

Antenatal ultrasound with Doppler assessment of uteroplacental, fetoplacental and fetal blood flows is recognized as the best examination to diagnose growth restriction and fetal monitoring [1].

In a study by Dall'Asta et al. (2022), the mean Uta PI >95<sup>th</sup> centile in late-onset FGR is associated with fetal intrapartum distress, which requires obstetric care [16]. Nevertheless, abnormal Uta PI was not associated with unfavorable outcomes. The authors suggested that abnormalities in CPR or Uta PI parameters may reflect the subclinical course of



**Таблица 1.** Распространенность бинарных факторов риска госпитализации новорожденных в ОРИТ в совокупности беременных с поздней формой задержки роста плода, n/N (%)  
**Table 1.** Prevalence of binary risk factors for neonatal ICU for pregnant women with late-onset FRG, n/N (%)

| Клинико-анамнестический признак<br>Clinical and anamnestic parameter | Распространенность признака<br>Prevalence of the parameter | Госпитализация в ОРИТ<br>ICU admission | Перевод в послеродовое отделение<br>Transfer to post-natal wards | $\chi^2$ (df = 1) | p     |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| Возраст до 25 лет<br>Age under 25 years                              | 33/111 (29,7)                                              | 15/33 (45,5)                           | 18/33 (54,5)                                                     | 1,46              | 0,226 |
| Маловодие<br>Oligohydramnios                                         | 43/111 (38,7)                                              | 21/43 (48,8)                           | 22/43 (51,2)                                                     | 4,27              | 0,039 |
| ИМТ <18,5 кг/м <sup>2</sup><br>BMI < 18,5 kg/m <sup>2</sup>          | 24/111 (21,6)                                              | 13/24 (54,2)                           | 11/24 (45,8)                                                     | 3,90              | 0,048 |
| Гестационная АГ<br>Gestational hypertension                          | 46/111 (41,4)                                              | 25/46 (54,3)                           | 21/46 (45,6)                                                     | 10,22             | 0,001 |
| ВРВНК / VVLE                                                         | 33/111 (30,0)                                              | 20/33 (60,6)                           | 13/33 (39,4)                                                     | 10,98             | 0,009 |
| Курение в анамнезе<br>History of smoking                             | 63/111 (56,8)                                              | 27/63 (42,9)                           | 36/63 (57,1)                                                     | 2,19              | 0,139 |
| ЗРП в анамнезе<br>History of FGR                                     | 17/111 (15,3)                                              | 10/17 (58,8)                           | 7/17 (41,2)                                                      | 4,13              | 0,042 |
| Цервицит / Cervicitis                                                | 39/111 (35,4)                                              | 19/39 (48,7)                           | 20/39 (51,3)                                                     | 3,58              | 0,058 |

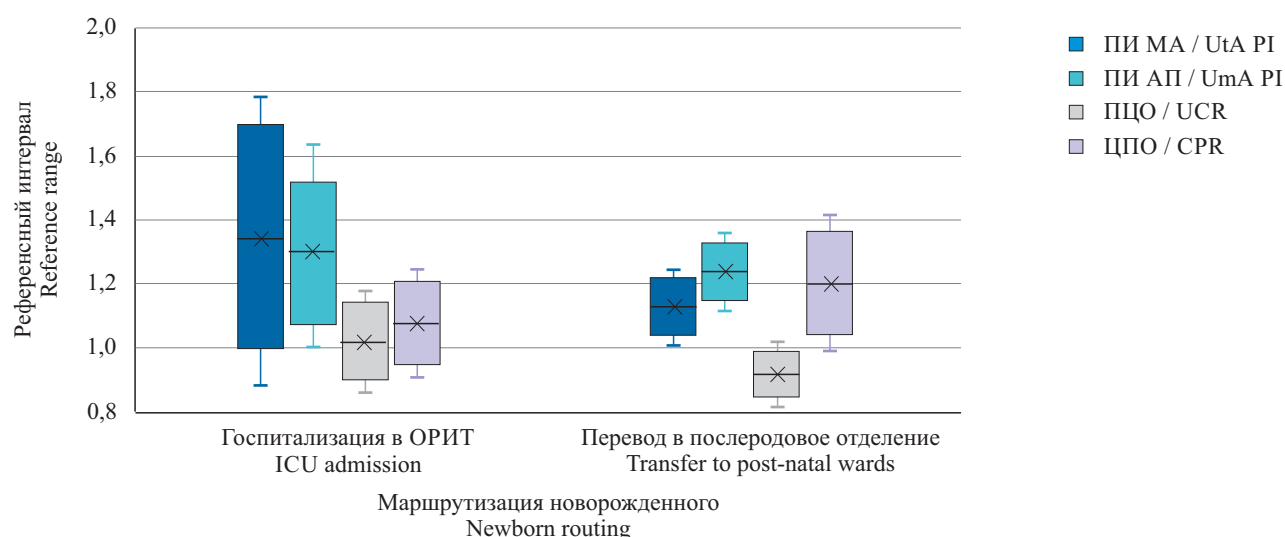
Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей; ЗРП – задержка роста плода.

Note. ICU – intensive care unit; BMI – body mass index; VVLE – varicose veins of the lower extremities; FRG – fetal growth restriction.

Анализ клинико-анамнестических признаков в исследуемой группе показал, что наиболее значимыми были недостаточная масса тела у матери (ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup>), гестационная АГ, ВРВНК и наличие беременности с ЗРП в анамнезе.

При анализе доплерографических показателей было выявлено, что в случаях госпитализации в

placental insufficiency. Thus, an abnormal UtA PI may be a risk factor for fetal and neonatal complications during the perinatal period in prenatally diagnosed FGR [16], which was confirmed in our study. Also in the study, in every fourth case, the neonatal ICU admission was required [16], which is lower than in our work (36,9%). The diagnosis of prematu-



**Рис. 1.** Ультразвуковые факторы риска госпитализации новорожденных в ОРИТ в совокупности беременных с поздней формой задержки роста плода (ПИ МА – пульсационный индекс маточной артерии; ПИ АП – пульсационный индекс артерий пуповины; ПЦО – пупочно-церебральное отношение; ЦПО – церебро-плацентарное отношение; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии)

**Fig. 1.** Ultrasound risk factors for neonatal ICU admission for pregnant women with late-onset fetal growth restriction (UtA PI – uterine artery pulsatility index; UmA PI – umbilical artery of the pulsatility index; UCR – umbilical-cerebral ratio; CPR – cerebro-placental ratio; ICU – intensive care unit)

**Таблица 2.** Относительные риски госпитализации новорожденных в ОРИТ по результатам многомерного регрессионного анализа Пуассона

**Table 2.** Relative risks of neonatal ICU admission based on the results of multivariate Poisson regression

| Признак / Parameter                                       | нОР / uRR | 95% ДИ / 95% CI | cОР / aRR | 95% ДИ   95% CI |
|-----------------------------------------------------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
| Возраст до 25 лет / Age under 25 years                    | 1,66      | 0,73–3,83       | 1,16      | 0,69–1,94       |
| ПИ МА / UtA PI                                            | 1,10      | 0,89–1,37       | 1,28      | 1,04–1,57       |
| ПИ АП / UmA PI                                            | 0,94      | 0,74–1,18       | 0,78      | 0,62–0,99       |
| ПЦО / UCR                                                 | 1,48      | 0,68–3,26       | 1,12      | 0,75–1,67       |
| ЦПО / CPR                                                 | 2,87      | 0,64–12,94      | 1,57      | 0,72–3,46       |
| Маловодие / Oligohydramnios                               | 2,3       | 1,04–5,07       | 1,11      | 0,63–1,95       |
| ИМТ <18,5 кг/м <sup>2</sup>   BMI <18,5 kg/m <sup>2</sup> | 2,5       | 0,99–6,25       | 1,14      | 0,69–1,87       |
| Гестационная АГ / Gestational hypertension                | 3,65      | 1,62–8,19       | 1,60      | 0,92–2,78       |
| ВРВНК / VVLE                                              | 4,10      | 1,74–9,69       | 1,91      | 1,12–3,26       |
| Курение в анамнезе / History of smoking                   | 1,82      | 0,82–4,04       | 1,35      | 0,79–2,29       |
| ЗРП в анамнезе / History of FGR                           | 2,90      | 1,01–8,36       | 1,67      | 1,03–2,71       |
| Цервицит / Cervicitis                                     | 2,15      | 0,97–4,82       | 1,01      | 0,02–0,28       |

**П р и м е ч а н и е .** нОР – нескорректированный относительный риск; cОР – скорректированный относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ПИ МА – пульсационный индекс маточной артерии; ПИ АП – пульсационный индекс артерии пуповины; ПЦО – пупочно-церебральное отношение; ЦПО – церебро-плацентарное отношение; ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей; ЗРП – задержка роста плода.  
**N o t e .** uRR – unadjusted relative risk; aRR – adjusted relative risk; CI – confidence interval; UtA PI – uterine artery pulsatility index; UmA PI – umbilical artery pulsatility index; UCR – umbilical-cerebral ratio; CPR – cerebro-placental ratio; BMI – body mass index; VVLE – varicose veins of the lower extremities; FGR – fetal growth restriction.

ОРИТ новорожденных антенатально отмечалось более выраженное нарушение кровотоков. Выраженные отклонения выявлены среди показателей ПИ МА ( $p = 0,014$ ), ПЦО ( $p = 0,002$ ), ЦПО ( $p = 0,028$ ).

Результаты оценки независимого влияния каждого из изучаемых факторов на вероятность госпитализации в ОРИТ представлены в табл. 2.

При оценке нескорректированных рисков наиболее значимыми факторами оказались маловодие, гестационная АГ, ВРВНК и наличие ЗРП в анамнезе.

В дальнейшем при проведении математической коррекции выявили, что статистической значимостью обладали отклонения показателей ПИ АП, ПИ МА по данным ультразвукового доплерографического исследования, наличие варикозно-расширенных вен у матери, беременности с ЗРП в анамнезе. При наличии данных клинико-анамнестических и инструментальных факторов риск госпитализации в ОРИТ был выше в 1,28–1,91 раза.

Интересен тот факт, что изменение ПИ АП связано с меньшим риском тяжелого состояния новорожденного.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о возможности пролонгации процесса гестации поднимается при каждой беременности, осложненной ЗРП. Важно решить, необхо-

рity was made in every fifth case, and was associated with hypoglycemia. It is assumed that in case of FGR and low fetal body weight, there is also an insufficient body fat percentage, which is a risk factor for neonatal hypoglycemia [17].

According to Srirambhatla et al. (2022), an abnormal pulsatility in the UmA is the most sensitive predictor (66%) of adverse outcomes [18]. In FGR, early changes occur in the UmA due to an increased blood flow resistance in the placental arteries and arterioles. With developing placental insufficiency, circulatory centralization, the so-called brain-sparing effect occurs [19]. Initial blood flow disorders could occur in the UmA, UtA, and at later gestational ages lead to severe fetal hypoxia. Thus, blood flow in the UmA is important in predicting adverse perinatal outcomes [20]. In our study, a change in the UmA PI is associated with a lower risk of neonatal ICU admission, presumably because of early diagnosis of its abnormalities and timely delivery, which determined satisfactory or moderately severe condition at birth.

Our study also found the association between VVLE in the mother and worse neonatal status. In a study by Ortega et al. (2021), among women with vaginal delivery and chronic diseases of the venous system (VVLE, pelvic varicose veins), FGR and fetal distress were significantly more common compared with women without vascular pathology (OR = 1,30, 99,55% CI = 1,08–1,54). This fact is due to the

димо ли достижение зрелости систем органов плода или следует провести родоразрешение преждевременно, так как высок риск ухудшения состояния плода и в дальнейшем госпитализации новорожденного в ОРИТ [1].

Наилучшим способом диагностики задержки роста и мониторинга состояния плода признается ультразвуковое исследование с доплерографической оценкой маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотоков в антенатальный период [1].

В исследовании A. Dall'Asta et al. (2022) наличие нарушений кровотока в маточной артерии >95-го центиля при поздней ЗРП связано с дистрессом плода во время родов, что требует оказания акушерской помощи [16]. Тем не менее отклонение показателя кровотока в МА не было связано с неблагоприятными исходами. Авторы предположили, что отклонения показателей ЦПО или ПИ МА могут отражать плацентарную недостаточность, которая протекает субклинически. Таким образом, отклонение ПИ МА может быть фактором риска осложнений плода и новорожденного в перинатальном периоде при пренатально диагностированной ЗРП [16], что подтверждено в нашем исследовании. Также в исследовании в каждом четвертом случае требовалась госпитализация новорожденных в отделение реанимации [16], что ниже, чем в нашей работе (36,9 %). Диагноз недоношенности был поставлен в каждом пятом случае и связан с состоянием гипогликемии. Предполагают, что при ЗРП и низкой массе тела плода также имеется недостаточное количество жира, что является фактором риска неонатальной гипогликемии [17].

Согласно A. Srirambhatla et al. (2022) нарушение кровотока в АП является наиболее чувствительным предиктором (66 %) неблагоприятных исходов [18]. При ЗРП ранние изменения происходят в АП вследствие увеличения сопротивления кровотока в артериях и артериолах плацентарного дерева. При развитии плацентарной недостаточности происходит централизация кровообращения, так называемый *brain-sparing effect* [19]. Начальные нарушения кровотоков могли происходить в АП, МА и на поздних сроках приводить к выраженной гипоксии плода. Таким образом, показатель кровотока АП важен при прогнозировании неблагоприятных исходов в перинатальном периоде [20]. В нашем исследовании изменение параметра ПИ АП связано с меньшим риском госпитализации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии, предположительно вследствие ранней диагностики его отклонений и своевременного

changes in the vascular wall, including high apoptosis level, change in the *HIF-1α* gene expression, and increased oxidative stress and lipid peroxidation levels [21].

Also of interest is the fact that a history of FGR is closely associated with chronic cardiovascular diseases in the mother, which leads to endothelial dysfunction-related placental insufficiency, unfavorable outcomes and a high frequency of neonatal ICU admission [22].

Thus, the identified risk factors justify the timely posing of the question of the timing and mode of delivery in late-onset FGR.

Our research has some limitations. Although we analyzed the continuous sample, the statistical power to identify poor associations may be insufficient due to conducting the study in the setting of a single clinical base during the limited period of time. It is necessary to perform multicenter studies to identify possible variability in the results due to increased analysis set.

Despite the potential limitations of the study, the results obtained can be used to reproduce in larger multicenter studies to develop prognostic models of perinatal complications in late-onset FGR. The combined data analysis makes it possible to develop an individual approach to the management and risk assessment of FGR complicated pregnancy. It is important to expand the prognosis scale not only for late-onset, but also for early-onset FGR, provided there is a sufficient sample, since the early-onset phenotype is associated with a large number of adverse outcomes and gestational complications.

## CONCLUSION

In the study sample, risk factors significantly associated with neonatal ICU admission in late-onset FGR were UtA PI abnormalities, varicose veins in the mother, and a history of pregnancy with FGR. At the same time, an abnormal pulsatility in the UmA was associated with a lower risk of poor neonatal status due to early detection of abnormalities and timely delivery. The results of our study can become the basis for further research when reproducing them in valid prognostic models with high levels of sensitivity and specificity.

## Authors' contributions

E.A. Shcherbakova – literature review, collection, analysis and statistical processing of data, text writing.

N.G. Istomina – data analysis, text writing.

родоразрешения, что привело к удовлетворительному состоянию или состоянию средней степени тяжести при рождении.

В нашем исследовании также обнаружена связь между наличием у матери ВРВНК и тяжелым состоянием новорожденного. В исследовании М.А. Ortega et al. (2021) среди женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути и имевших хронические заболевания венозной системы (ВРВНК, варикозное расширение вен малого таза), значительно чаще были отмечены ЗРП и дистресс плода по сравнению с женщинами без патологии сосудистой системы (ОШ = 1,30, 99,55% ДИ = 1,08–1,54). Данный факт обусловлен изменениями в стенке сосудов, включающими высокий уровень апоптоза клеток, изменение экспрессии гена *HIF-1α*, увеличение уровня оксидативного стресса с ростом уровней перекисного окисления липидов [21].

Также интересен тот факт, что наличие ЗРП в анамнезе тесно связано с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы у матери, что приводит к плацентарной недостаточности вследствие эндотелиальной дисфункции, неблагоприятным исходам и высокой частоте госпитализаций новорожденных в ОРИТ [22].

Таким образом, выявленные факторы риска обосновывают своевременную постановку вопроса о сроке и методе родоразрешения при поздней форме ЗРП.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Несмотря на то, что нами проанализирована сплошная выборка, статистическая мощность для выявления слабых связей может быть недостаточной вследствие проведения исследования на одной клинической базе за ограниченный период времени. Необходимо выполнение многоцентровых исследований для выявления возможной вариативности результатов вследствие увеличения совокупности.

Несмотря на потенциальные ограничения исследования, полученные результаты могут быть использованы для воспроизведения в более крупных многоцентровых исследованиях с целью создания прогностических моделей перинатальных осложнений при позднем фенотипе ЗРП. Анализ данных в совокупности позволяет разработать индивидуальный подход к ведению и оценке рисков при беременности, осложненной ЗРП. Важно расширить область прогнозирования не только при поздней, но и при ранней ЗРП при условии достаточной выборки, так как данный фенотип ассоциируется с большим количеством неблагоприятных исходов и гестационных осложнений.

A.N. Baranov – the concept and design of the study, final correction.

A.M. Grjibovski – analysis and statistical processing of data, interpretation of the results, final correction.

All authors confirm their authorship according to the ICMJE international criteria (all authors contributed substantially to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска, значимо связанными с госпитализациями новорожденных в ОРИТ при позднем фенотипе ЗРП в изучаемой выборке, являлись отклонения показателей ПИ МА, наличие варикозно-расширенных вен у матери и беременности с ЗРП в анамнезе. В то же время нарушение кровотока в АП было связано с меньшим риском тяжелого состояния новорожденного при рождении вследствие раннего выявления отклонений и своевременного родоразрешения. Результаты нашей научной работы могут стать основой дальнейших исследований при воспроизведении их в валидных прогностических моделях с высокими уровнями чувствительности и специфичности.

## Вклад авторов

Е.А. Щербакова – обзор литературы, сбор, анализ и статистическая обработка данных, написание текста.

Н.Г. Истомина – анализ данных, написание текста.

А.Н. Баранов – концепция и дизайн исследования, внесение окончательной правки.

А.М. Гржибовский – анализ и статистическая обработка данных, интерпретация результатов, внесение окончательной правки.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Melamed N., Baschat A., Yinon Y. et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;152(1):3-57. DOI: 10.1002/ijgo.13522.
2. Rizzo G., Pietrolucci M.E., Mappa I. et al. Modeling gestational age centiles for fetal umbilicocerebral ratio by quantile regression analysis: a secondary analysis of a prospective cross-sectional study // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(22):4381-4385. DOI: 10.1080/14767058.2020.1849123.
3. Visser L., van Buggenum H., van der Voorn J.P. et al. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021;34(17):2759-2764. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670811.
4. Asúnsolo Á., Chaowen C., Ortega M.A. et al. Association between lower extremity venous insufficiency and intrapartum fetal compromise: a nationwide cross-sectional study // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:577096. DOI: 10.3389/fmed.2021.577096.
5. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. 2022. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatochnyi-rost-ploda-trebuiushchii-predostavleniia/klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 07.02.2025).
6. Peasley R., Rangel L.A.A., Casagrandi D. et al. Management of late-onset fetal growth restriction: pragmatic approach // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):106-114. DOI: 10.1002/uog.26190.
7. Митькин Н.А., Драчев С.Н., Кригер Е.А. и др. Расчет объема выборки при планировании поперечных исследований // *Экология человека*. 2023;30(7):509-522. DOI: 10.17816/humeco569406.
8. Авраменко В.Ю., Дегтярева М.В. Оценка состояния новорожденных детей с использованием методики Вирджинии Аппар (Virginia Apgar) и ее модификаций // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(3):152-165.
9. Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери. Клинические рекомендации (РОАГ). URL: [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics) (дата обращения: 08.12.2024).
10. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S. et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985;151:333-337. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.
11. Francis A., Hugh O., Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(2S):S692-S699. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.013.
12. Ciobanu A., Wright A., Syngelaki A. et al. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53(4):465-472. DOI: 10.1002/uog.20157.
13. Acharya G., Ebbing C., Karlsen H.O. et al. Sex-specific reference ranges of cerebroplacental and umbilicocer-

## REFERENCES

1. Melamed N., Baschat A., Yinon Y. et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;152(1):3-57. DOI: 10.1002/ijgo.13522.
2. Rizzo G., Pietrolucci M.E., Mappa I. et al. Modeling gestational age centiles for fetal umbilicocerebral ratio by quantile regression analysis: a secondary analysis of a prospective cross-sectional study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(22):4381-4385. DOI: 10.1080/14767058.2020.1849123.
3. Visser L., van Buggenum H., van der Voorn J.P. et al. Maternal vascular malperfusion in spontaneous preterm birth placentas related to clinical outcome of subsequent pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021;34(17):2759-2764. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670811.
4. Asúnsolo Á., Chaowen C., Ortega M.A. et al. Association between lower extremity venous insufficiency and intrapartum fetal compromise: a nationwide cross-sectional study. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021;8:577096. DOI: 10.3389/fmed.2021.577096.
5. Insufficient fetal growth that requires the provision of maternal medical care (fetal growth restriction) (2022). Clinical guidelines. URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-nedostatochnyi-rost-ploda-trebuiushchii-predostavleniia/klinicheskie-rekomendatsii/> (accessed 07.02.2025).
6. Peasley R., Rangel L.A.A., Casagrandi D. et al. Management of late-onset fetal growth restriction: pragmatic approach. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2023;62(1):106-114. DOI: 10.1002/uog.26190.
7. Mitkin N.A., Drachev S.N., Krieger E.A. et al. Sample size calculation for cross-sectional studies. *Human Ecology*. 2023;30(7):509-522. DOI: 10.17816/humeco569406. (In Russ.)
8. Avramenko V.Yu., Degtyareva M.V. Newborn assessment using Virginia Apgar methodology and its modifications. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speransky*. 2021;100(3):152-165. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-152-165. (In Russ.)
9. Signs of fetal intrauterine hypoxia that require the provision of maternal medical care. Clinical Guidelines (RSOG). URL: [https://roag-portal.ru/recommendations\\_obstetrics](https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics) (accessed 08.12.2024).
10. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S. et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985;151:333-337. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90298-4.
11. Francis A., Hugh O., Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018;218(2S):S692-S699. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.013.
12. Ciobanu A., Wright A., Syngelaki A. et al. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019;53(4):465-472. DOI: 10.1002/uog.20157.
13. Acharya G., Ebbing C., Karlsen H.O. et al. Sex-specific reference ranges of cerebroplacental and umbilicocer-

- ebrial ratios: longitudinal study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56(2):187-195. DOI: 10.1002/uog.21870.
14. Barros A.J., Hirakata V.N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio // *BMC Med. Res. Methodol.* 2003;3:21. DOI: 10.1186/1471-2288-3-21.
15. Унгуряну Т.Н., Гржибовский А.М. Программное обеспечение для статистической обработки данных STATA: введение // *Экология человека.* 2014;21(1):60-63. DOI: 10.17816/humeco17275.
16. Dall'Asta A., Stampalija T., Mecacci F. et al. Ultrasound prediction of adverse perinatal outcome at diagnosis of late-onset fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022;59(3):342-349. DOI:10.1002/uog.23714.
17. Shaw M., Lutz T., Gordon A. Does low body fat percentage in neonates greater than the 5th percentile birthweight increase the risk of hypoglycaemia and neonatal morbidity? // *J. Paediatr. Child Health.* 2019;55(12):1424-1428. DOI: 10.1111/jpc.14433.
18. Srirambhatla A., Mittal S., Vedantham H. Efficacy of pulsatility index of fetal vessels in predicting adverse perinatal outcomes in fetuses with growth restriction – differences in early- and late-onset fetal growth restriction // *Maedica (Bucur).* 2022;17(1):107-115. DOI: 10.26574/maedica.2022.17.1.107.
19. Kennedy A.M., Woodward P.J. A Radiologist's guide to the performance and interpretation of obstetric doppler US // *Radiographics.* 2019;39(3):893-910. DOI: 10.1148/rg.2019180152.
20. Yilmaz C., Melekoğlu R., Özdemir H., Yaşar Ş. The role of different Doppler parameters in predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with late-onset fetal growth restriction // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2023;20(2):86-96. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2023.87143.
21. Ortega M.A., Romero B., Asúnsolo Á. et al. Pregnancy-associated venous insufficiency course with placental and systemic oxidative stress // *J. Cell Mol. Med.* 2020;24(7):4157-4170. DOI: 10.1111/jcmm.15077.
22. Levy M., Alberti D., Kovo M. et al. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;301(6):1397-1404. DOI: 10.1007/s00404-020-05546-x.
- ebrial ratios: longitudinal study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020;56(2):187-195. DOI: 10.1002/uog.21870.
14. Barros A.J., Hirakata V.N. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med. Res. Methodol.* 2003;3:21. DOI: 10.1186/1471-2288-3-21.
15. Unguryanu T.N., Grjibovski A.M. Introduction to STATA – software for statistical data analysis. *Human Ecology.* 2014;21(1):60-63. DOI: 10.17816/humeco17275. (In Russ.)
16. Dall'Asta A., Stampalija T., Mecacci F. et al. Ultrasound prediction of adverse perinatal outcome at diagnosis of late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2022;59(3):342-349. DOI:10.1002/uog.23714.
17. Shaw M., Lutz T., Gordon A. Does low body fat percentage in neonates greater than the 5th percentile birthweight increase the risk of hypoglycaemia and neonatal morbidity? *J. Paediatr. Child Health.* 2019;55(12):1424-1428. DOI: 10.1111/jpc.14433.
18. Srirambhatla A., Mittal S., Vedantham H. Efficacy of pulsatility index of fetal vessels in predicting adverse perinatal outcomes in fetuses with growth restriction – differences in early- and late-onset fetal growth restriction. *Maedica (Bucur).* 2022;17(1):107-115. DOI: 10.26574/maedica.2022.17.1.107.
19. Kennedy A.M., Woodward P.J. A Radiologist's guide to the performance and interpretation of obstetric doppler US. *Radiographics.* 2019;39(3):893-910. DOI: 10.1148/rg.2019180152.
20. Yilmaz C., Melekoğlu R., Özdemir H., Yaşar Ş. The role of different Doppler parameters in predicting adverse neonatal outcomes in fetuses with late-onset fetal growth restriction. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2023;20(2):86-96. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2023.87143.
21. Ortega M.A., Romero B., Asúnsolo Á. et al. Pregnancy-associated venous insufficiency course with placental and systemic oxidative stress. *J. Cell Mol. Med.* 2020;24(7):4157-4170. DOI: 10.1111/jcmm.15077.
22. Levy M., Alberti D., Kovo M. et al. Placental pathology in pregnancies complicated by fetal growth restriction: recurrence vs. new onset. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;301(6):1397-1404. DOI: 10.1007/s00404-020-05546-x.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Щербакова Елизавета Алексеевна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0001-6297-4415.

**Истомина Наталья Георгиевна** – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0001-9214-8923.

**Баранов Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0003-2530-0379.

**Гржибовский Андрей Мечиславович** – доктор медицины, начальник управления по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия. ORCID: 0000-0002-5464-0498.

## ABOUT THE AUTHORS

**Elizaveta A. Shcherbakova** – Post-graduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6297-4415.

**Natalia G. Istomina** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9214-8923.

**Alexey N. Baranov** – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2530-0379.

**Andrey M. Grjibovski** – MD, Head, Department of Scientific and Innovative Work, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5464-0498.

## Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом

Ю.И. Тихомирова<sup>1</sup>, Н.О. Карабинцева<sup>1</sup>, Е.С. Метелева<sup>2</sup>, В.И. Евсеенко<sup>2</sup>, А.В. Душкин<sup>2</sup>, М.В. Зеликман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Проблема фармакотерапии описторхоза остается актуальной вследствие ограниченного выбора противоописторхозных лекарственных препаратов и их низких биофармацевтических характеристик. Использование механохимического метода для получения твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) со вспомогательными веществами позволяет увеличить его растворимость в воде и снизить токсичность. Изучение стабильности ТД АЛБ в процессе хранения является актуальной задачей в дальнейшей разработке лекарственной формы (ЛФ) на их основе.

**Ц е л ь .** Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Объектами исследования были ТД АЛБ с арабиногалактаном (АГ) и экстрактом солодки (ЭС) в качестве комплексообразователей, в различных массовых соотношениях и с различной продолжительностью механообработки. Стабильность ТД АЛБ изучена методом «ускоренного старения» при температуре 40 °С в течение 6 месяцев. Контроль стабильности осуществляли в 3 временных точках (0, 3 и 6 мес соответственно) по параметру «описание» и содержанию АЛБ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Р е з у л ь т а т ы .** Изучены качественные и количественные параметры стабильности ТД АЛБ в процессе хранения. Содержание основного действующего вещества в конечной точке контроля во всех исследуемых образцах составляет не менее 97 % относительно начального состава. На основании правила Вант-Гоффа был рассчитан коэффициент соответствия, предполагаемый срок годности для ТД АЛБ и температура хранения, позволяющая обеспечить установленный срок годности.

**З а к л ю ч е н и е .** ТД АЛБ с АГ и ТД АЛБ с ЭС, полученные механохимическим методом, стабильны в течение 182 сут экспериментального хранения, что соответствует 728 сут (2 годам) в естественных условиях. Полученные данные свидетельствуют о высокой стабильности исследуемых ТД АЛБ и могут быть использованы в дальнейшей разработке лекарственных форм на их основе.

**Ключевые слова:** албендазол, твердые дисперсии, механохимический метод, стабильность.

**Образец цитирования:** Тихомирова Ю.И., Карабинцева Н.О., Метелева Е.С., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Зеликман М.В. Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):44-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-44-53

Поступила в редакцию 04.03.2025  
Прошла рецензирование 19.03.2025  
Принята к публикации 27.03.2025

Автор, ответственный за переписку  
Тихомирова Юлия Игоревна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: yulya.tikhomirova.93@bk.ru

Received 04.03.2025  
Revised 19.03.2025  
Accepted 27.03.2025

Corresponding author  
Yulia I. Tikhomirova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: yulya.tikhomirova.93@bk.ru

## A study of the stability of solid dispersions of albendazole obtained by mechanochemical solid-phase synthesis

Yu.I. Tikhomirova<sup>1</sup>, N.O. Karabintseva<sup>1</sup>, E.S. Meteleva<sup>2</sup>, V.I. Evseenko<sup>2</sup>, A.V. Dushkin<sup>2</sup>, M.V. Zelikman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**Introduction.** Pharmacological treatment of opisthorchiasis remains the relevant challenge due to the limited choice of drugs against opisthorchiasis and their unsatisfactory biopharmaceutical properties. The use of the mechanochemical method for obtaining solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) with excipients allows to increase its water-solubility and decrease toxicity. Investigation of the stability of SDs of ALB during long-term storage is a relevant objective of the further development of SDs of ALB-based dosage forms.

**Aim.** A study of the stability of SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-phase synthesis.

**Materials and methods.** The objects of the study were SDs of ALB with arabinogalactan (AG) and licorice extract (LE) as complexing agents in various mass ratios and at different machining duration. The stability of SDs of ALB was studied by the method of accelerated ageing at 40°C for 6 months. Stability control was carried out at 3 time points (0, 3 and 6 months, respectively) based on the description parameter and the ALB content that was measured using high-performance liquid chromatography.

**Results.** The qualitative and quantitative parameters of the stability of SDs of ALB during storage were studied. The content of the main active substance at the end point for all studied samples is not less than 97% relative to the parent composition. Based on the van't Hoff's rule, the concordance coefficient, the expected shelf life for SDs of ALB and the storage temperature allowing to ensure the estimated shelf life were calculated.

**Conclusion.** SDs of ALB with AG and SDs of ALB with LE obtained by mechanochemical solid-phase synthesis are stable for 182 days of experimental storage, which corresponds to 728 days under natural conditions. The data obtained indicate high stability of the studied SDs of ALB and can be used in further development of dosage forms based on them.

**Keywords:** albendazole, solid dispersions, mechanochemical method, stability.

**Citation example:** Tikhomirova Yu.I., Karabintseva N.O., Meteleva E.S., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Zelikman M.V. A study of the stability of solid dispersions of albendazole obtained by mechanochemical solid-phase synthesis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):44-53. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-44-53

### ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз остается одной из важнейших современных социально-медицинских проблем в мире. Заболевание характеризуется длительным течением, частыми осложнениями и развитием рецидивных форм [1]. В настоящее время выбор лекарственных препаратов (ЛП) для лечения описторхоза ограничен, что в значительной степени снижает комфортность фармакотерапии, повышает риск формирования резистентности у паразитов, а также возникновения побочных эффектов вследствие низких биофармацевтических характеристик противоописторхозных препаратов [2]. Все вышеперечисленное обуславливает актуальность поиска новых улучшенных методов лечения и эффективных препаратов, обладающих противоописторхозным действием.

### INTRODUCTION

Currently, opisthorchiasis remains one of the significant social and medical challenges around the world. The disease is characterized by long-term course, frequent complications, and the development of relapsing variants [1]. To date, the choice of medicines for opisthorchiasis treatment is limited, which decreased seriously the tolerability of drug therapy, increased the risk of resistance of pathogens as well as an emergence of side effects because of unsatisfactory biopharmaceutical properties of medicines for opisthorchiasis therapy [2]. All the above mentioned demand the urgency of search for novel improved methods of therapy and effective drugs against opisthorchiasis.

Hence, the studies that were carried out at the Institute of Solid State Chemistry and Mechano-



В этом плане представляют интерес научные исследования, проводимые в Институте химии твердого тела и механохимии (ИХТТМ) (Новосибирск), направленные на совершенствование (модификацию) уже существующих средств для лечения описторхоза. В частности, использование механохимического метода для получения твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) со вспомогательными веществами, такими как растительные сапонины и полисахариды, которые способны образовывать межмолекулярные комплексы и мицеллы. Данный процесс совместной механообработки компонентов приводит к увеличению растворимости активной фармацевтической субстанции (АФС) в воде и снижению ее токсических свойств [3–7]. Было установлено, что ТД АЛБ с арабиногалактаном (АГ) и ТД АЛБ с экстрактом солодки (ЭС), полученные механохимическим твердофазным методом, проявляют повышенную растворимость в воде по сравнению с исходным лекарственным веществом и являются перспективными комбинациями с точки зрения разработки лекарственной формы (ЛФ) отечественного противоописторхозного препарата с улучшенными биофармацевтическими свойствами [8–11].

Разработка ЛФ включает в себя установление стабильности в процессе хранения, так как данные по исследованию стабильности лекарственных средств (ЛС) позволяют производителю подобрать условия, обеспечивающие его стабильность, включая оптимальный состав вспомогательных веществ, систему упаковки, рекомендации по хранению и сроку годности ЛС<sup>1</sup>.

Таким образом, выявление качественных и количественных изменений, произошедших в процессе хранения в ТД АЛБ, полученных механохимическим твердофазным синтезом, является необходимым аспектом для успешного создания ЛФ на их основе, подбора оптимального режима хранения и прогнозирования сроков годности.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование стабильности твердых дисперсий албендазола, полученных механохимическим твердофазным синтезом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали АФС АЛБ (Wuhan Dasen Biotechnology Co., Ltd., Китай), белый или беловатый

химический (ISSCM) (Novosibirsk) and were focused on modification of already-existing medicines for anti-opisthorchiasis therapy are promising. In particular, the use of the mechanochemical method for obtaining solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) with excipients such as saponins and polysaccharides having the ability to form intermolecular complexes and micelles. This process of joint mechanical processing of components leads to an increase in water-solubility of the active pharmaceutical substance (APS) and a decrease in its toxic properties [3–7]. It was found that SDs of ALB with arabinogalactan (AG) and SDs of ALB with licorice extract (LE) obtained by the mechanochemical solid-phase method exhibit increased water-solubility compared to the parent pharmaceutical substance and are promising in terms of the development of a dosage form of the domestic preparation against opisthorchiasis with advanced biopharmaceutical properties [8–11].

Development of a dosage form includes determination of storage stability as the medicine testing data allow to select conditions ensuring the estimated stability, and, specifically, the appropriate composition of excipients, package, storage recommendations, and shelf life<sup>1</sup>.

Thus, identification the qualitative and quantitative changes, that occurred during storage in SDs of ALB, obtained by mechanochemical solid-phase synthesis, is a necessary aspect of successful development of SDs of ALB-based medicines, selection of appropriate storage conditions, and shelf life prediction.

## AIM OF THE RESEARCH

A study of the stability of SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-phase synthesis.

## MATERIALS AND METHODS

We used the APS of ALB (Wuhan Dasen Biotechnology Co., Ltd., China), white or whitish crystal powder. AG, amorphous beige-colored powder with a 96,2% content of AG (Ametis, JSC, Russia, Specification 9325-008-70692 152-08) and dry LE (brown amorphous powder, content of glycyrrhizinic acid – 26,3%, Visterra, LLC, Russia, Specification 10.89.3-016-20997969-2020) were used as excipients and carriers.

A study of stability was performed for two series SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-

<sup>1</sup> Государственная Фармакопея РФ, изд. XV, ОФС.1.1.0026 Аспекты стабильности лекарственных средств.

<sup>1</sup> The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV, General Monograph.1.1.0026 Aspects of stability of medicines.

тый кристаллический порошок. В качестве вспомогательных веществ-носителей использовали АГ – аморфный порошок бежевого цвета, с содержанием АГ 96,2 % (АО «Аметис», Россия, ТУ 9325-008-70692 152-08) и ЭС сухой – коричневый аморфный порошок (содержание глицирризиновой кислоты 26,3 %, ООО «Вистерра», Россия, ТУ 10.89.3-016-20997969-2020).

Исследования стабильности проводили на двух сериях ТД АЛБ, полученных механохимическим твердофазным синтезом. Твердые дисперсии АЛБ с АГ были получены в массовых соотношениях 1:5, 1:10, 1:20 при времени механообработки 2, 8, 24 ч; ТД АЛБ с ЭС – в массовых соотношениях 1:5, 1:10, 1:20 при времени механообработки 2, 8, 16 ч.

Морфологию частиц исходных субстанций и ТД изучали методом сканирующей электронной микроскопии с помощью микроскопа ТМ-1000 (Hitachi, Япония).

Контроль количественного содержания АЛБ проводился в каждой точке контроля экспериментального хранения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Agilent Technologies 1200 Series (Германия), колонка Zorbax Eclipse XDB-C18, 4,6×150 мм (температура колонки +30 °С, диодно-матричный детектор), с использованием методик, разработанных авторами ранее в ИХТТМ [5, 6]. Определение количественного содержания АЛБ в ТД АЛБ с АГ: в качестве элюента применяли систему ацетонитрил/ацетатный буфер рН 3,4, 40/60, скорость потока 1 мл/мин, объем пробы 5 мкл, детектирование при 300 нм. Навеску ТД (из расчета 0,01 г по основному веществу) растворяли в 5 мл диметилсульфоксида (ДМСО), далее фильтровали. Аналогично определяли количественное содержание АЛБ в образцах ТД АЛБ с ЭС. Концентрации АЛБ определяли по калибровкам, полученным для специально приготовленных растворов АЛБ в ДМСО. При установлении срока годности руководствовались требованиями ГФ XV ОФС.1.1.0009.15 Сроки годности лекарственных средств и Временной инструкцией И-42-2-82 [11–13]. Согласно данным нормативным документам определение стабильности возможно с использованием метода «ускоренного старения», основанного на законе Вант-Гоффа, устанавливающего зависимость между сроком годности вещества и температурой хранения экспериментальной серии субстанции. Все образцы ТД АЛБ помещали в термостат суховоздушный ТС-1/80 СПУ в пластиковых пробирках с пробкой при температуре экспериментального хранения 40 °С.

phase synthesis. SDs of ALB were obtained in a mass ratio of 1:5, 1:10, 1:20 and machining duration of 2, 8, 16 h.

Particle morphology of parent substances and SDs was studied using scanning electron microscopy on a TM-1000 microscope (Hitachi, Japan).

Control of quantitative content of ALB was carried out at each time point during experimental storage by high-performance liquid chromatography (HPLC) system using an Agilent Technologies 1200 Series HPLC system, a Zorbax Eclipse XDB-C18 column, 4,6×150 mm (temperature +30°C, diode array detector) and methods that were previously developed by the authors at the ISSCM [5, 6]. Quantitative content of ALB in SDs of ALB with AG was detected as follows: an eluent was a system of acetonitrile/acetate buffer pH 3,4, 40/60, flow rate 1 ml/min, volume of the sample 5 µl, detection at 300 nm. Weighed quantity of SDs (at the rate of 0,01 g by the main substance) was dissolved in 5 ml of dimethylsulfoxide (DMSO) and then filtered. Quantitative content of ALB in samples of SDs of ALB with LE was determined in the same manner. Concentration of ALB was measured according to calibrations obtained for special solutions of ALB in DMSO. When determining the shelf life, we were guided by requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV, General Monograph.1.1.0009.15 Shelf life of medicines and Interim Instruction I-42-2-82 [11–13]. According to these regulatory documents, stability testing is possible using an accelerated stability study based on the van't Hoff's rule, which establishes a relationship between shelf life of a substance and storage temperature of an experimental substance batch. All samples of SDs of ALB were placed into a TC-1/80 SPU temperature-controlled drying oven in plastic test tubes with stoppers at a temperature of experimental storage of 40°C.

Shelf life at a storage temperature C is calculated according to the formula (1):

$$Sl = Sl_e \times K, \quad (1)$$

where Sl – shelf life;  $Sl_e$  – experimental Sl; K – the concordance coefficient that is calculated according to the formula (2):

$$K = A^{(T_e - T_s)/10}, \quad (2)$$

where A – the temperature coefficient of chemical reaction velocity, set to 2;  $T_e$  – temperature of experimental storage;  $T_s$  – storage temperature.

The storage temperature allowing to ensure the specified shelf life C is calculated according to the formula (3):

$$T_s = T_e + 10/\lg A \times \lg Sl_e/Sl. \quad (3)$$

Срок годности при температуре хранения  $C$  рассчитывается по формуле (1):

$$C = C_0 \times K, \quad (1)$$

где  $C$  – срок годности;  $C_0$  – экспериментальный срок годности;  $K$  – коэффициент соответствия, который рассчитывается по формуле (2):

$$K = A^{(T_0 - T_{xp})/10}, \quad (2)$$

где  $A$  – температурный коэффициент скорости химической реакции, принят равным 2;  $T_0$  – температура экспериментального хранения;  $T_{xp}$  – температура хранения.

Температуру, позволяющую обеспечить заданный срок годности  $C$ , рассчитывают по формуле (3):

$$T_{xp} = T_0 + 10/\lg A \times \lg C_0/C. \quad (3)$$

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер поверхности частиц, а также различного рода деформации, происходящие с частицами во время механообработки, обуславливают изменение физико-химических и технологических свойств ТД и, следовательно, оказывают влияние на их стабильность в процессе хранения. Для качественной оценки и получения общего представления о внешних признаках исследуемых исходных веществ и их ТД была изучена морфология отдельных частиц до и после совместной механообработки.

Субстанция АГ имеет частицы сферической формы, размерами до 100 мкм, с внутренними порами различного диаметра, также наблюдается частичное повреждение поверхности некоторых частиц. Частицы ЭС имеют форму многогранников, с острыми углами и изломами на поверхности, размеры до 300 мкм. Частицы АЛБ значительно меньше по размеру по сравнению с субстанциями-носителями (до 30 нм) и имеют чешуйчатое строение (рис. 1). Формирование перечисленных морфологических особенностей исходных субстанций обусловлено технологическими операциями, которые материал претерпевает по мере его изготовления.

После механохимической обработки ТД АЛБ с АГ представляют собой светло-бежевые аморфные порошки, без запаха, ТД АЛБ с ЭС – темно-бежевые аморфные порошки, с характерным запахом солодки. Все исследуемые ТД – это полидисперсные порошки с несимметричными частицами осколькоатой формы. Наблюдается явление агрегации частиц АЛБ вокруг более крупных частиц АГ и ЭС (рис. 2). С увеличением продол-

## RESULTS AND DISCUSSION

The nature of the particle surface, as well as different types of deformations that particles undergo during machining, determine the change of physico-chemical and technological properties of SDs, and, hence, affect their stability during storage. For qualitative assessment and to get a basic idea about external characteristics of the parent substances studied and their SDs, the morphology of individual particles before and after machining was examined.

The substance of AG has particles of a spherical shape, measuring up to 100  $\mu\text{m}$ , with internal pores of different diameter. Also, partial damage to the surface of some particles is observed. Particles of LE have the shape of polyhedrons with acute angles and fractures on the surface, up to 300  $\mu\text{m}$  in size. Particles of ALB are significantly smaller compared to those of substances-carriers (up to 30 nm) and have a flake-scale structure (Fig. 1). The occurrence of the above mentioned morphological features of the parent substances is determined by technological operations which the material undergoes during its manufacturing.

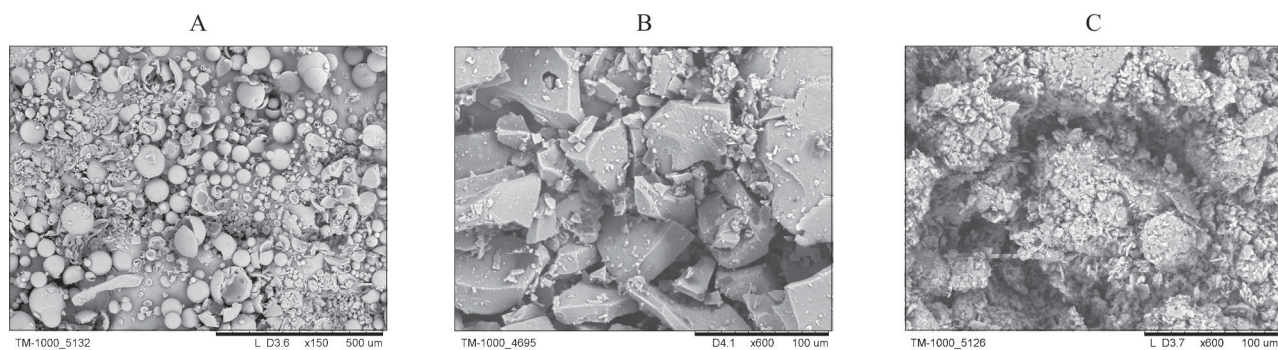
Following the machining, SDs of ALB with AG have the form of light-beige amorphous odorless powders, SDs of ALB with LE – dark-beige amorphous powders, with characteristic licorice odor. All SDs studied are polydisperse powders with asymmetric splint-shaped particles. Aggregation of particles of ALB around larger particles of AG and LE is noted (Fig. 1). With an increase in machining duration, the volume of the fine fraction of SDs grows, but visible differences in particle sizes of the active substance and the carrier remain.

The mechanochemical method of SDs production is characterized by plastic deformation, which leads to the formation of a new free surface, an increase in internal stress, and contributes to the appearance of microcracks. As the time is extended, the developing crazing process and a potential growth of microcracks causes the risk of physical destruction of solid particles during storage. However, the results of microscopic examination of SDs of ALB following the accelerated ageing study do not show significant changes in the particle morphology.

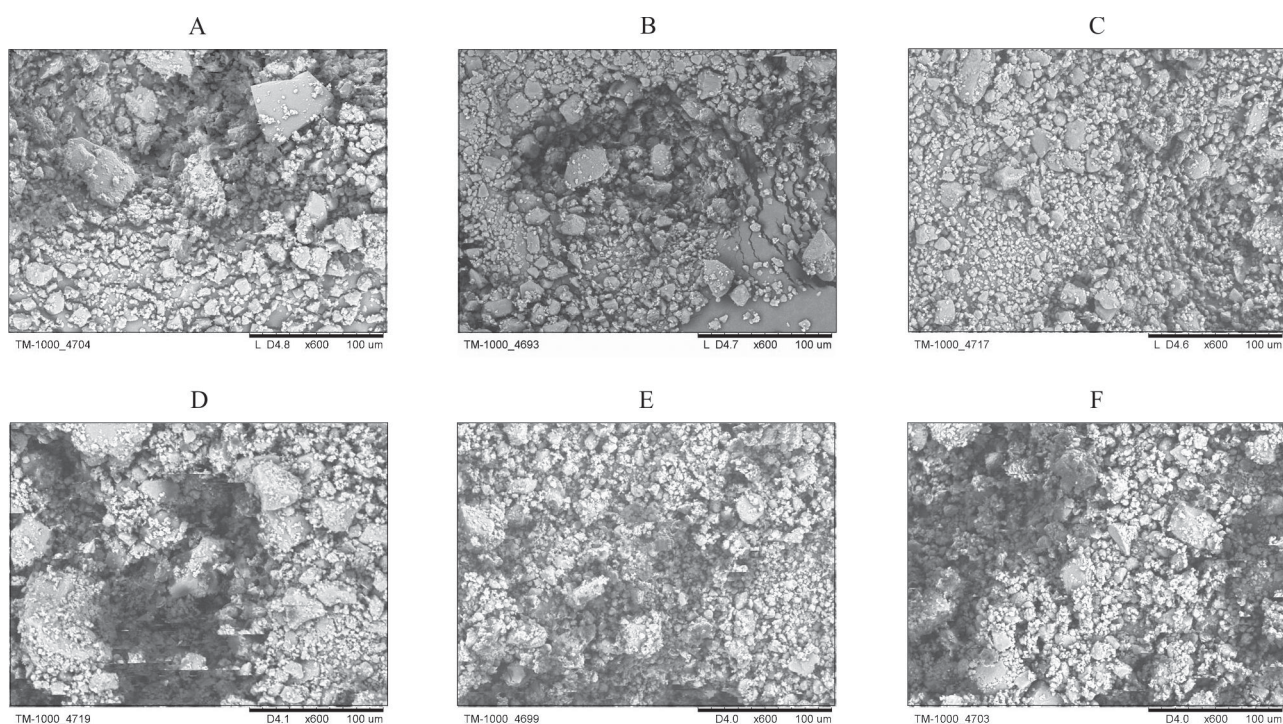
The results of the assessment by the description parameter showed that the organoleptic properties such as color, odor and amorphicity remain the same before the termination of experimental storage time.

While studying the quantity parameter of the ALB SD stability as a part of the accelerated ageing 6-month experiment, the content of ALB in SDs was controlled at 3 time points ( $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) – at the start





**Рис. 1.** Электронно-микроскопические фотографии исходных субстанций арабиногалактана (А) (увеличение  $\times 150$ ), сухого экстракта солодки (В) (увеличение  $\times 600$ ) и албендазола (С) (увеличение  $\times 600$ )  
**Fig. 1.** Electron microscopy images of parent substances of arabinogalactan (A) (magnification  $\times 150$ ), dry licorice extract (b) (magnification  $\times 600$ ) and albendazole (C) (magnification  $\times 600$ )



**Рис. 2.** Электронно-микроскопические фотографии твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) до «ускоренного старения» (увеличение  $\times 600$ ): А – ТД АЛБ + арабиногалактан (АГ) 1:5, 2 ч; В – ТД АЛБ + АГ 1:5, 8 ч; С – ТД АЛБ + АГ 1:5, 24 ч; D – ТД АЛБ + экстракт солодки (ЭС) 1:5, 2 ч; E – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 8 ч; F – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 16 ч  
**Fig. 2.** Electron microscopy images of solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) before the accelerated ageing study (magnification  $\times 600$ ): A – SDs of ALB + arabinogalactan (AG) 1:5, 2 h; B – SDs of ALB + AG 1:5, 8 h; C – SDs of ALB + AG 1:5, 24 h; D – SDs of ALB + licorice extract (LE) 1:5, 2 h; E – SDs of ALB + LE 1:5, 8 h; F – SDs of ALB + LE 1:5, 16 h

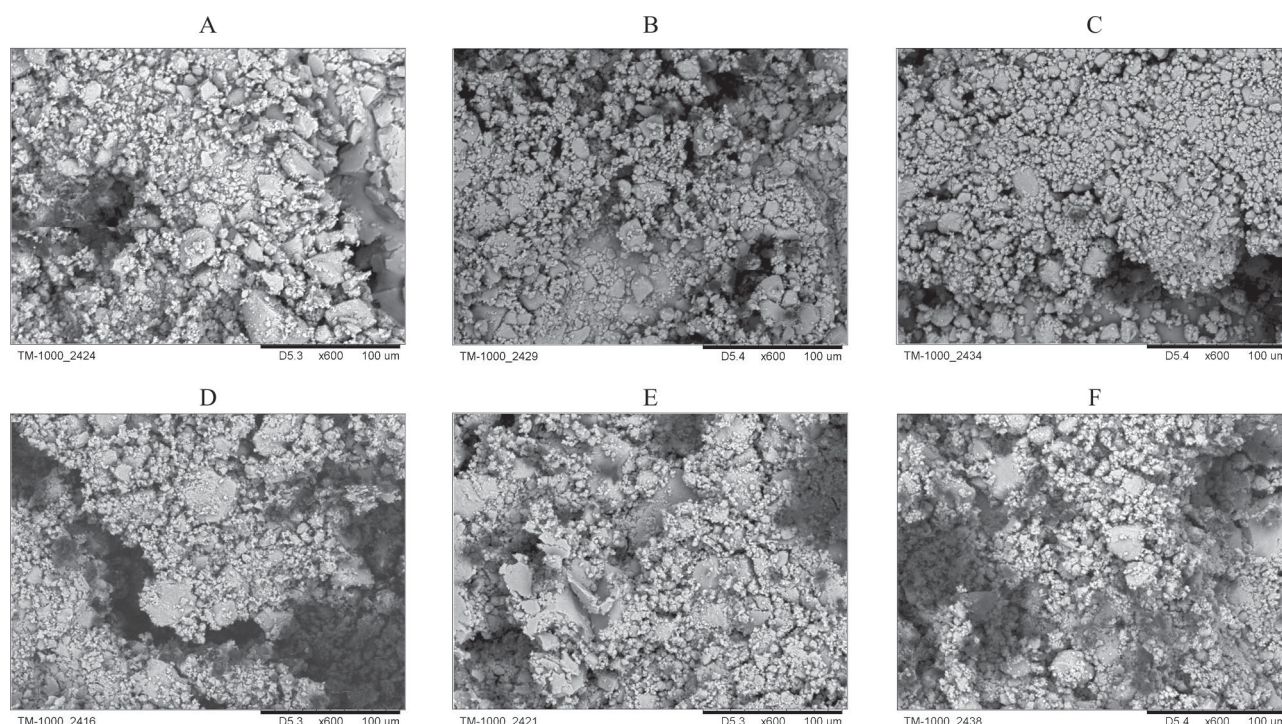
жительности времени механообработки содержание мелкодисперсной фракции в ТД увеличивается, но видимые различия в размерах частиц действующего вещества и носителя сохраняются.

Механохимический способ получения ТД характеризуется пластической деформацией, что приводит к образованию новой свободной поверхности, увеличению внутреннего напряжения частиц и способствует возникновению

of the study, after 3 months, and at the end of the study (0, 3 and 6 months, respectively)<sup>2</sup>. The results of stability of ALB testing expressed as a percentage of the content of ALB, found using high-performance

<sup>2</sup> The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, ed. XV, General Monograph. 1.1.0009.18 Stability and shelf life of medicines.





**Рис. 3.** Электронно-микроскопические фотографии твердых дисперсий (ТД) албендазола (АЛБ) после «ускоренного старения» (увеличение  $\times 600$ ): А – ТД АЛБ + арабиногалактан (АГ) 1:5, 2 ч; В – ТД АЛБ + АГ 1:5, 8 ч; С – ТД АЛБ + АГ 1:5, 24 ч; D – ТД АЛБ + экстракт солодки (ЭС) 1:5, 2 ч; E – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 8 ч; F – ТД АЛБ + ЭС 1:5, 16 ч

**Fig. 3.** Electron microscopy images of solid dispersions (SDs) of albendazole (ALB) following the accelerated ageing study (magnification  $\times 600$ ): A – SDs of ALB + arabinogalactan (AG) 1:5, 2 h; B – SDs of ALB + AG 1:5, 8 h; C – SDs of ALB + AG 1:5, 24 h; D – SDs of ALB + licorice extract (LE) 1:5, 2 h; E – SDs of ALB + LE 1:5, 8 h; F – SDs of ALB + LE 1:5, 16 h

микротрещин. Развитие процесса образования трещин и их потенциальный рост по истечению времени обуславливает риск физического разрушения твердых частиц в процессе хранения. Однако результаты микроскопических исследований ТД АЛБ после «ускоренного старения» не выявили значительных изменений в морфологии частиц (рис. 3).

Результаты оценки по параметру «описание» показали, что органолептические свойства ТД АЛБ, такие как цвет, запах и аморфность, остаются неизменными до окончания сроков контроля экспериментального хранения.

При изучении количественного параметра стабильности ТД АЛБ в условиях ускоренных испытаний продолжительностью 6 мес контроль содержания АЛБ в ТД проводился в 3 временных точках ( $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ) – в начале, через 3 мес и при завершении испытаний (0, 3 и 6 мес соответственно)<sup>2</sup> В табл. 1 приведены результаты исследования «сохранности» АЛБ, выраженные в про-

liquid chromatography, to the estimated count of ALB relative to the initial composition of SDs.

The results of the stability evaluation of SDs of ALB samples demonstrate that degradation of the APS at the lapse of 6 months was not observed. Besides, it was revealed that such parameters as a value of mass ratio of an active substance to a carrier and machining duration do not influence on storage stability of SDs.

As SDs of ALB exhibit stability during a 182-day experimental storage, the concordance coefficient  $K$  according to the van't Hoff's rule is:

$$K = 2^{(40 - 20)/10} = 4.$$

Hence, shelf life is equal:

$$C = 4 \times 182 = 728 \text{ days (2 years).}$$

The storage temperature allowing to provide the specified shelf life is equal:

$$T_s = 40 + 10/\lg 2 \times \lg 182/728 = 20^\circ\text{C}.$$

Thus, SDs of ALB obtained by mechanochemical solid-phase synthesis remain stable during the whole shelf life.

<sup>2</sup> Государственная Фармакопея РФ, изд. XV, ОФС.1.1.0009.18 Стабильность и сроки годности лекарственных средств.

**Таблица 1.** Результаты определения стабильности албендазола в твердых дисперсиях методом «ускоренного старения»**Table 1.** The results of evaluation of stability of solid dispersions of albendazole obtained during the accelerated ageing study

| Образец<br>Sample                                                             | Продолжительность<br>механообработки, ч<br>Machining duration, h | Концентрация<br>албендазола, г/л<br>Concentration of<br>albendazole, g/l | Сохранность албендазола, %<br>Stability of albendazole, % |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                                               |                                                                  |                                                                          | T <sub>0</sub>                                            | T <sub>1</sub>   | T <sub>2</sub>   |
| Албендазол + арабиногалактан (1:5)<br>Albendazole + arabinogalactan (1:5)     | 2<br>8<br>24                                                     | 0,174<br>0,186<br>0,134                                                  | 99<br>100<br>99                                           | 98<br>100<br>100 | 98<br>100<br>98  |
| Албендазол + арабиногалактан (1:10)<br>Albendazole + arabinogalactan (1:10)   | 2<br>8<br>24                                                     | 0,095<br>0,123<br>0,071                                                  | 100<br>99<br>100                                          | 99<br>99<br>98   | 97<br>99<br>98   |
| Албендазол + арабиногалактан (1:20)<br>Albendazole + arabinogalactan (1:20)   | 2<br>8<br>24                                                     | 0,032<br>0,062<br>0,048                                                  | 99<br>98<br>100                                           | 98<br>99<br>99   | 98<br>98<br>99   |
| Албендазол + экстракт солодки (1:5)<br>Albendazole + licorice extract (1:5)   | 2<br>8<br>16                                                     | 0,128<br>0,167<br>0,194                                                  | 99<br>100<br>99                                           | 99<br>98<br>100  | 98<br>99<br>96   |
| Албендазол + экстракт солодки (1:10)<br>Albendazole + licorice extract (1:10) | 2<br>8<br>16                                                     | 0,115<br>0,097<br>0,100                                                  | 100<br>98<br>99                                           | 100<br>98<br>99  | 100<br>98<br>99  |
| Албендазол + экстракт солодки (1:20)<br>Albendazole + licorice extract (1:20) | 2<br>8<br>16                                                     | 0,078<br>0,083<br>0,077                                                  | 99<br>100<br>100                                          | 99<br>100<br>100 | 98<br>100<br>100 |

центном соотношении обнаруженного с применением ВЭЖХ количества АЛБ к расчетному, относительно начального состава ТД.

Результаты оценки сохранности образцов ТД АЛБ демонстрируют, что деградации активного действующего вещества по истечении 6 месяцев не наблюдается. Кроме того, выявлено, что такие факторы, как величина массового соотношения действующего вещества к носителю и продолжительность механообработки, не влияют на стабильность ТД в процессе хранения.

Поскольку ТД АЛБ остаются стабильными в течение 182 сут экспериментального хранения, коэффициент соответствия К согласно правилу Вант-Гоффа составляет:

$$K = 2^{(40 - 20)/10} = 4.$$

Следовательно, срок годности равен:

$$C = 4 \times 182 = 728 \text{ сут (2 года)}.$$

Температура хранения, позволяющая обеспечить установленный срок годности, составляет:

$$T_{\text{xp}} = 40 + 10/\lg 2 \times \lg 182/728 = 20 \text{ }^{\circ}\text{C}.$$

Таким образом, ТД АЛБ, полученные механохимическим твердофазным синтезом, остаются стабильными в течение срока хранения.

## CONCLUSION

The stability of SDs of ALB with AG and SDs of ALB with LE in different mass ratios and at different machining duration using an accelerated ageing study was investigated.

Deformations of particle surfaces that develop during obtaining SDs do not lead to disintegration of solid disperse complexes over the experimental storage time. It was revealed that a mass ratio of ALB to a carrier and machining duration do not influence on the stability of the APS.

The estimated shelf life of SDs of ALB studied is 2 years, storage temperature is 20°C. Stability studies of SDs of ALB are underway.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования с использованием метода «ускоренного старения» была изучена стабильность ТД АЛБ с АГ и ТД АЛБ с ЭС в разных массовых соотношениях и с различной продолжительностью механообработки.

Деформации поверхности частиц, возникающие в процессе получения ТД, не приводят к разрушению твердых дисперсных комплексов с течением времени экспериментального хранения. Установлено, что величина массового соотношения АЛБ к носителю и продолжительность механообработки не оказывают влияния на сохранность основного действующего вещества.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бибик О.И. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы)// Российский паразитологический журнал. 2020;14(4):38-49. DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-4-38-49.
2. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения// Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018;(3):14-18.
3. Чистяченко Ю.С., Душкин А.В., Хвостов М.В. и др. Перспективный противоописторхозный препарат на основе албендазола// Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2014;15:339-342.
4. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Супрамолекулярные системы доставки молекул лекарственных веществ на основе водорастворимых растительных метаболитов. Физико-химические, фармакологические свойства и особенности механохимического получения// Химия в интересах устойчивого развития. 2019; 27(3):233-244. DOI: 10.15372/KhUR2019129.
5. Халиков С.С., Евсеенко В.И., Варламова А.И. и др. Получение комплексных антигельминтных препаратов методами механохимии// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2023;2:44-52. DOI: 10.17513/mjprfi.13512.
6. Халиков С.С., Халиков М.С., Метелева Е.С. и др. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов// Химия в интересах устойчивого развития. 2011;19(6):699-703.
7. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity // The Complex World of Polysaccharides; ed. by Dr. D.N. Karunaratne, 2012. P. 573–602.
8. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г. и др. Комплексообразование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания препаратов повышенной эффективности// Химия в интересах устойчивого развития. 2010;18(4):517-525.
9. Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug// Int. J. Pharm. 2019;559:271-279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
10. Халиков С.С., Душкин А.В., Чистяченко Ю.С. и др. Противопаразитарное средство на основе альбендазола и способ его использования для лечения кишечных гельминтозов млекопитающих. Патент РФ на изобретение № RU 2546535. Опубликовано 10.04.2015. URL: <https://yandex.ru/patents/>

Предполагаемый срок годности исследуемых ТД АЛБ составляет 2 года, а температурный режим хранения: 20 °С. Испытания по исследованию стабильности продолжаются.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

1. Bibik O.I. Opisthorchosis is a topical health problem (problem review and analysis). *Russian Journal of Parasitology*. 2020;14(4):38-49. (In Russ.)
2. Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Opisthorchiasis: exacerbations and problems of treatment. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2018;(3):14-18. (In Russ.)
3. Chistyachenko Yu.S., Dushkin A.V., Hvostov M.V. et al. Perspective agent based on albendazole against *O. felineus*. *Theory and Practice of Parasitic Disease Control*. 2014;15:339-342. (In Russ.)
4. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Tolstikova T.G. et al. Supramolecular systems for the delivery of the molecules of medicinal substances based on water-soluble plant metabolites. Physicochemical, pharmacological properties and the features of mechanochemical preparation. *Chemistry for Sustainable Development*. 2019; 27(3):233-244. DOI: 10.15372/KhUR2019129. (In Russ.)
5. Khalikov S.S., Evseenko V.I., Varlamova A.I. et al. Preparation of complex antihelminth drugs by methods of mechanochemistry. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2023;2:44-52. DOI: 10.17513/mjprfi.13512. (In Russ.)
6. Khalikov S., Khalikov M., Meteleva E. et al. Mechanochemical modification of the properties of antihelminthic preparations. *Chemistry for Sustainable Development*. 2011;19(6):699-703. (In Russ.)
7. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity. In Dr. D.N. Karunaratne (ed.) *The Complex World of Polysaccharides*. 2012. P. 573–602.
8. Dushkin A.V., Meteleva E., Tolstikova T.G. et al. Combination of pharmacons with glycyrrhizic acid – a path for development of improved efficiency drugs. *Chemistry for Sustainable Development*. 2010;18(4):517-525. (In Russ.)
9. Selyutina O.Yu., Polyakov N.E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug// *Int. J. Pharm.* 2019;559:271-279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
10. Khalikov S., Dushkin A.V., Chistyachenko J.S. Antiparasitic agent based on albendazole and method of its use for treatment of helminthoses of mammals. Patent of the RF No. RU 2546535. Publ. 10.04.2015. URL: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2546535C1\\_20150410](https://yandex.ru/patents/doc/RU2546535C1_20150410) (accessed 06.03.2025).
11. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Lyahov N.Z. et al. Albendazole-based composition with anti-opisthor-



- doc/RU2546535C1\_20150410 (дата обращения: 06.03.2025).
11. Душкин А.В., Метелева Е.С., Ляхов Н.З. и др. Композиция на основе албендазола с противоопиstor-хозной фармакологической активностью. Патент РФ на изобретение № RU 2545797. Опубликовано 10.04.2015. URL: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1\\_20150410](https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1_20150410) (дата обращения: 06.03.2025).
  12. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л. и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013;3:8-11.
  13. Временная инструкция по проведению работ для определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200114789> (дата обращения: 06.03.2025).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тихомирова Юлия Игоревна** – аспирант кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0008-5066-678X.

**Карабинцева Наталия Олеговна** – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0007-1159-2776.

**Метелева Елизавета Сергеевна** – канд. хим. наук, старший научный сотрудник группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6255-5381.

**Евсеенко Вероника Ивановна** – канд. хим. наук, старший научный сотрудник группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0686-3099.

**Душкин Александр Валерьевич** – д-р хим. наук, главный научный сотрудник, руководитель группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0269-4651.

**Зеликман Максим Валентинович** – младший научный сотрудник группы механохимии биологически активных веществ ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8706-5840.

chosis pharmacological activity. Patent of the RF No. RU2545797. Publ. 10.04.2015. URL: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1\\_20150410](https://yandex.ru/patents/doc/RU2545797C1_20150410) (accessed 06.03.2025).

12. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Kovaleva E.L. et al. Basic approaches to drug stability studies: domestic and international experience. *Bulletin of the scientific centre for expert evaluation of medicinal products. Regulatory research and medicine evaluation*. 2013;3:8-11. (In Russ.)
13. Interim guidance for detection of shelf life of medicines based on an accelerated stability study at elevated temperatures URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200114789> (accessed 06.03.2025).

## ABOUT THE AUTHORS

**Yulia I. Tikhomirova** – Post-graduate students, Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0008-5066-678X.

**Natalia O. Karabintseva** – Dr. Sci. (Med.), Head, Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0007-1159-2776.

**Elizaveta S. Meteleva** – Cand. Sci. (Chem.), Lead Researcher, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6255-5381.

**Veronika I. Evseenko** – Cand. Sci. (Chem.), Lead Researcher, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0686-3099.

**Alexander V. Dushkin** – Dr. Sci. (Chem.), Chief Researcher, Head, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0269-4651.

**Maksim V. Zelikman** – Junior Researcher, Group of Mechanochemistry of Bioactive Substances, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8706-5840.



## Особенности амбулаторной курации пациентов с ИБС

Ю.А. Брова<sup>1, 2</sup>, Л.А. Ярошенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия

<sup>2</sup> Учебно-научно-лечебный комплекс (университетская клиника) ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** У мужчин и женщин ишемическая болезнь сердца (ИБС) протекает по-разному. В целом данная проблема изучена недостаточно, хотя понимание особенностей течения этого заболевания может помочь скорректировать подход к его диагностике и раннему выявлению, что улучшит прогноз для пациентов.

**Ц е л ь .** Выявить клинические особенности течения ИБС и статистически значимые отличия ожидаемых проявлений ИБС у пациентов разного пола на догоспитальном (амбулаторном) этапе.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Проведен анализ амбулаторных карт из архива Учебно-научно-лечебного комплекса (университетская клиника) Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького 120 мужчин и 110 женщин с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», поставленным в период с июня по декабрь 2024 г. Оценивались следующие показатели: возраст, стаж ИБС, данные эхокардиографии (ЭхоКГ) (фракция выброса), электрокардиографии (ЭКГ) /холтеровского мониторирования, биохимического анализа крови, наличие сопутствующей патологии (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь), перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), перенесенных вмешательств.

**Р е з у л ь т а т ы .** При сравнении данных групп были выявлены достоверные различия в возрасте, стаже ИБС: в среднем у мужчин ИБС диагностировалась раньше, а стаж ИБС был больше. Не было статистически значимых отличий в показателях гемодинамики по данным ЭхоКГ, однако у большинства пациентов были выявлены признаки ишемического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда ЛЖ более 120 г/м<sup>2</sup> у 150 пациентов). По данным ЭКГ/холтеровского мониторирования были выявлены достоверные различия по количеству пациентов с диагностированной атриовентрикулярной (АВ) блокадой: 60 у женщин и 30 у мужчин, причем у мужчин во всех случаях была полная АВ-блокада, вследствие чего им был имплантирован кардиостимулятор, у женщин же преобладала АВ-блокада 1-й степени. Выявлены статистически значимые различия в достижении целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (для всех пациентов с ИБС – менее 1,4 ммоль/л): 67 % у женщин против 38 % у мужчин ( $p < 0,05$ ). Среди мужчин было больше перенесших ИМ (40 против 10 у женщин). Открытая коронарная реваскуляризация по поводу ИБС (многососудистое поражение/поражение устья левой коронарной артерии) была выполнена 50 мужчинам. В группе женщин было выполнено 20 открытых коронарных реваскуляризаций ( $p = 0,01$ ), при этом в группе женщин значительно чаще выполнялась эндоваскулярная реваскуляризация. У мужчин диагностировали 3-й функциональный класс по NYHA, у женщины – 2-й класс.

**З а к л ю ч е н и е .** ИБС развивается у мужчин в среднем на 5–7 лет раньше, при этом у мужчин гораздо чаще в анамнезе имеется перенесенный ИМ. С увеличением стажа ИБС растет и объем поражения коронарного русла, а также прогрессирует поражение других магистральных сосудов, в частности, брахиоцефальных, в связи с чем чаще прибегают к открытой реваскуляризации миокарда. Данная тенденция отмечается в основном у мужчин. Мужчины имеют более высокий класс ХСН, что может быть связано как с большим количеством сопутствующих патологий и осложнений, так и с большим стажем ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, особенности течения стенокардии у мужчин и женщин.

**Образец цитирования:** Брова Ю.А., Ярошенко Л.А. Особенности амбулаторной курации пациентов с ИБС // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):54-62. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-54-62

Поступила в редакцию 13.10.2024  
Прошла рецензирование 08.11.2024  
Принята к публикации 10.12.2024

Автор, ответственный за переписку  
Брова Юлия Александровна: ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России. 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, 16.  
E-mail: julia777brova@gmail.com

Received 13.10.2024  
Revised 08.11.2024  
Accepted 10.12.2024

Corresponding author  
Yulia A. Brova: Donetsk State Medical University named after M. Gorky, 16, Ilyicha Ave., Donetsk, 283003, Donetsk People's Republic.  
E-mail: julia777brova@gmail.com

## Features of the outpatient management in ischemic heart disease

Yu.A. Brova<sup>1,2</sup>, L.A. Yaroshenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

<sup>2</sup>University clinic, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Peculiarities of the ischemic heart disease (IHD) course are different in men and women. In general, this problem is not studied enough; however, understanding the specific features of the disease can help to adjust the approach to its diagnosis and early detection, which will improve the prognosis for patients.

**A i m .** To find peculiarities of the course of IHD and statistically significant differences in the expected manifestations of IHD in female and male outpatients.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** An analysis of outpatient medical records of 120 men and 110 women with IHD diagnosed between June and December 2024, retrieved from the archive of the University Clinic of Donetsk State Medical University named after M. Gorky, was performed. The following parameters were assessed: age; IHD duration; results of echocardiography (EchoCG) (ejection fraction), electrocardiography (ECG) / Holter monitoring, blood biochemistry; comorbidities (obesity, diabetes mellitus, hypertension), history of myocardial infarction (MI) and interventions.

**R e s u l t s .** When comparing these groups, significant differences were found in the age and duration of IHD: on average, men were diagnosed with IHD earlier and the IHD history was longer. There were no statistically significant differences in hemodynamic parameters according to EchoCG data, but most patients had signs of left ventricular (LV) remodeling (LV mass index over 120 g/m<sup>2</sup> had 150 patients). According to ECG/Holter monitoring data, significant differences were found in the number of patients with diagnosed atrioventricular (AV) block: 60 in women and 30 in men, and in all cases men had complete AV block, as a result, they were implanted with pacemakers; while in women, the 1st degree AV blockade prevailed. Statistically significant differences were found in achieving the low-density lipoprotein cholesterol targets (for all patients with IHD  $\leq 1,4$  mmol / l): 67% in women vs. 38% in men ( $p < 0,05$ ). There were more people with a history of MI among men (40 vs. 10 in women). Open coronary revascularization for IHD (multivessel disease / left coronary artery ostium involvement) was performed in 50 men. In the group of women, 20 coronary revascularizations were performed ( $p = 0,01$ ), and endovascular revascularization was performed significantly more often in this group. Men were diagnosed with NYHA class III, and women – with class II.

**C o n c l u s i o n .** IHD develops in men on average 5–7 years earlier, and men are much more likely to have a history of MI. With an increase in duration of IHD, the volume of coronary lesions also grows, as well as lesions of other main vessels, in particular, brachiocephalic arteries, progresses, therefore, the open myocardial revascularization is more often used. This trend is observed mainly in men. Men have a higher class of CHF, which may be associated with both a greater number of comorbidities and complications, and a longer duration of IHD.

**Keywords:** ischemic heart disease, features of angina in men and women.

**Citation example:** Brova Yu.A., Yaroshenko L.A. Features of the outpatient management in ischemic heart disease. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):54-62. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-54-62

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что ишемическую болезнь сердца (ИБС) некоторые авторы называют «мужской болезнью» [1], а мужской пол является независимым фактором риска развития ИБС [2, 3], с увеличением продолжительности жизни и ростом числа коморбидных пациентов растет и количество женщин с ИБС.

Известно, что течение ИБС отличается у мужчин и женщин. В целом данная проблема изучена не достаточно хорошо, тогда как учет гендерных особенностей течения ИБС может помочь скорректировать подходы к диагностике и ран-

### INTRODUCTION

Despite the fact that ischemic heart disease (IHD) is called a male disease by some authors [1], and male gender is an independent risk factor for IHD [2, 3], with increasing life expectancy and the number of comorbid patients, the number of women with IHD is also growing.

It is known that the course of IHD differs in men and women. In general, this problem is not well enough studied, while taking into account the gender characteristics of the IHD course can help to adjust approaches to diagnosis and early detection of this disease, which will improve the prognosis for patients [4].

нему выявлению данного заболевания, что улучшит прогноз для пациентов [4].

В литературе не так много работ, посвященных анализу гендерных особенностей ИБС. Есть работы, в которых сравниваются особенности течения и гемодинамика при ИБС у лиц мужского и женского пола. Основные факторы, по которым сравнивают данные группы: 1) возраст, 2) курение, 3) ожирение, 4) ежедневная физическая активность, 5) инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, 6) нарушения ритма и проводимости, 7) фракция выброса (ФВ) левого желудочка, 8) приверженность терапии [3–6].

Возраст: ранее считалось, что у мужчин гораздо раньше выявляется ИБС вне зависимости от течения (острый коронарный синдром (острый ИМ), ИМ, а также скрытая стенокардия) [5], однако с увеличением продолжительности жизни картина изменилась. Оказалось, что ИБС поражает всех пациентов вне зависимости от пола, хотя есть определенные возрастные особенности: после 50 лет у женщин ИБС развивается гораздо чаще (64 % против 32 %) [6], в то время как до 50 лет ситуация обратная – примерно 60 % пациентов с выявленной ИБС – мужчины.

Курение и ожирение: вне зависимости от возраста курение как фактор риска встречается у 98 % мужчин. Ожирение в качестве фактора риска распределено у мужчин и женщин с ИБС примерно равномерно (от 42 до 30 %) [1].

Ежедневная физическая активность у мужчин выше, чем у женщин (60 против 40 %) [6].

ИМ развивается гораздо раньше у мужчин, при этом отмечается тенденция манифестации ИБС именно с ИМ; смертность от ИМ также выше у мужчин. Для женщин характерно более длительное течение стабильной ИБС, предшествующей ИМ, «атипичная» картина ИМ, а также частый переход острой сердечной недостаточности в хроническую [4, 7].

Нарушения ритма и проводимости при ИБС значительно чаще встречаются у женщин (88 против 58 %) [6].

Такие факторы, как ФВ, объем поражения коронарного русла по SYNTAX, приверженность назначенной терапии, по-видимому, являются независимыми и обуславливаются стажем ИБС. Есть разные данные о приверженности лечению. Так, в исследовании N. Girerd et al. доля мужчин, соблюдающих режим и схему терапии, составила 60 %, а женщин – лишь 45 % [8].

Так или иначе, не считая случаев впервые возникшей стенокардии, которая манифестирует

There are not many works in the literature devoted to the analysis of IHD gender characteristics. There are works in which characteristics of the course and hemodynamics of IHD in males and females are compared. The main factors for the comparison are: 1) age, 2) smoking habit, 3) obesity, 4) daily physical activity, 5) history of myocardial infarction (MI), 6) cardiac rhythm and conduction disorders, 7) LV ejection fraction (EF), 8) adherence to therapy [3–6].

Age: it was believed previously that IHD is detected much earlier in men, regardless of its course (acute coronary syndrome (acute MI), MI, and latent angina) [5], but with increasing life expectancy, the picture has changed. It turned out that IHD have all patients, regardless of gender, although there are certain age-related features: after 50 years, IHD develops significantly more often in women (64% vs. 32%) [6], while before 50 years, the situation is the opposite – approximately 60% of patients with diagnosed IHD are men.

Smoking and obesity: regardless of age, smoking as a risk factor is found in 98% of men. Obesity as a risk factor is distributed approximately equally among men and women with IHD (42 to 30%) [1].

Daily physical activity is higher in men than in women (60 vs. 40%) [6].

MI develops much earlier in men, and there is a tendency for manifestation of IHD in men with MI exactly; MI mortality is also higher in men. Women are characterized by a longer course of stable IHD preceding MI, an atypical picture of MI, as well as a frequent transition from acute heart failure to chronic [4, 7].

Cardiac rhythm and conduction disorders in IHD are significantly more common in women (88 vs. 58%) [6].

Such factors as EF, severity of coronary lesions according to SYNTAX score, and adherence to therapy are apparently independent, and are determined by the IHD duration. There are different data on treatment adherence. Thus, in a study by Girerd et al., the proportion of men who followed the treatment regimen and scheme was 60%, while women – only 45% [8].

Anyway, excluding cases of new-onset angina, which manifests with pronounced syndromes, IHD has subclinical presentation in 69–50% of cases [8].

Among all causes of cardiac mortality, IHD occupies the leading position. Diabetes mellitus presence is one of the main factors associated with both IHD and its long-term asymptomatic persistence [9].

Thus, a fairly large cohort of patients with IHD is formed at an outpatient stage, and their clinical pro-

выраженными синдромами, ИБС проявляется субклинически в 69–50 % случаев [8].

Среди всех причин кардиальной смертности лидирующую позицию занимает ИБС. Наличие же сахарного диабета является одним из основных факторов, ассоциированных как с ИБС, так и с длительным бессимптомным ее персистированием [9].

Таким образом, достаточно большая когорта пациентов с ИБС формируется на амбулаторном этапе, и их клинический портрет крайне важен для прогнозирования таких тяжелых осложнений, как ишемическая митральная регургитация, фибрилляция предсердий, декомпенсированная сердечная недостаточность [10, 11].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить клинические особенности течения ИБС и статистически значимые отличия ожидаемых проявлений ИБС у пациентов разного пола на догоспитальном (амбулаторном) этапе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ амбулаторных карт из архива Учебно-научно-лечебного комплекса (университетская клиника) Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького 120 мужчин и 110 женщин с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», поставленным в период с июня по декабрь 2024 г.

Анализировались следующие показатели: возраст, стаж ИБС, данные эхокардиографии (ЭхоКГ) (фракция выброса), электрокардиографии (ЭКГ) /холтеровского мониторирования, биохимического анализа крови, наличие сопутствующей патологии (ожирение, сахарный диабет (СД), гипертоническая болезнь), перенесенного ИМ, перенесенных вмешательств.

Для статистического сравнения качественных показателей использовали критерий хи-квадрат, для сравнения количественных показателей – *U*-критерий Манна – Уитни и программный пакет Statistica 12. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика групп по оцениваемым показателям представлена в табл. 1.

При сравнении данных групп были выявлены достоверные отличия в возрасте и стаже ИБС. В среднем у мужчин ИБС диагностировалась раньше, а стаж ИБС был больше.

Не было статистически значимых отличий в показателях гемодинамики по данным ЭхоКГ, однако у большинства пациентов были выяв-

file is extremely important for predicting such severe complications as ischemic mitral regurgitation, atrial fibrillation, and decompensated heart failure [10, 11].

## AIM OF THE RESEARCH

To find the peculiarities of the course of IHD and statistically significant differences in the expected manifestations of IHD in female and male outpatients.

## MATERIALS AND METHODS

An analysis of outpatient medical records of 120 men and 110 women with IHD diagnosed between June and December 2024, retrieved from the archive of the University Clinic of Donetsk State Medical University named after M. Gorky, was performed.

The following parameters were analyzed: age; duration of IHD; results of echocardiography (EchoCG) (ejection fraction), electrocardiography (ECG)/Holter monitoring, blood biochemistry; comorbidities (obesity, diabetes mellitus (DM); hypertension), history of MI and previous interventions.

For statistical comparison of qualitative indicators, the chi-square test was used, and for comparison of quantitative indicators, the Mann-Whitney *U*-test and Statistica 12 software were used. Differences were considered statistically significant at  $p < 0,05$ .

## RESULTS

The characteristics of the groups according to the parameters studied are presented in Table 1.

When comparing these groups, significant differences were found in patients' age and duration of IHD. On average, men were diagnosed with IHD earlier and had a longer history of IHD.

There were no statistically significant differences in hemodynamic parameters according to EchoCG data; however, most patients presented signs of ischemic LV remodeling (LV mass index over 120 g/m<sup>2</sup> in 150 patients), LV diastolic dysfunction (in 12 patients), functional mitral regurgitation <2 grade (in 60 patients).

According to the results of ECG/Holter monitoring, statistical differences were found in the number of patients diagnosed with atrioventricular block: 60 in women and 30 in men. Moreover, in all cases, men had complete atrioventricular block, therefore, they were implanted with pacemakers. In women, the first-degree atrioventricular block was predominant.

The groups did not differ in such parameters as natriuretic peptide, total cholesterol, and blood glucose levels, which exceeded the reference values presented in the modern clinical guidelines.



**Таблица 1.** Характеристика групп исследования  
**Table 1.** Characteristics of the studied groups

| Показатель<br>Parameter                                                                                                                                                                          | Мужчины<br>Males<br>(n = 120), m ± σ | Женщины<br>Females<br>(n = 110), m ± σ | p              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------|
| Возраст на момент осмотра, лет / Age at presentation, years                                                                                                                                      | 61,5 ± 5,6                           | 68,3 ± 4,8                             | <b>0,02*</b>   |
| Стаж ИБС, лет / Duration of IHD, years                                                                                                                                                           | 4,5 ± 1,2                            | 2,5 ± 1,5                              | 0,02*          |
| Данные ЭхоКГ / EchoCG data:                                                                                                                                                                      |                                      |                                        |                |
| КДР / EDS                                                                                                                                                                                        | 4,4123 ± 0,36                        | 5,937 ± 0,36                           | 0,124*         |
| КДО / EDV                                                                                                                                                                                        | 78,5 ± 15,62                         | 73 ± 18,43                             | 0,23*          |
| КСО / ESV                                                                                                                                                                                        | 31,25 ± 9,56                         | 37,125 ± 12,125                        | 0,31*          |
| ФВ / EF                                                                                                                                                                                          | 66,25 ± 5,125                        | 59,25 ± 5,68                           | 0,21*          |
| ИММ, г/м <sup>2</sup>   MI, g/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                     | 125 ± 5,6                            | 126,45                                 | 0,12*          |
| ЭКГ-признаки нарушения ритма, чел. (%):<br>ECG signs of rhythm disorders, subjects (%):                                                                                                          |                                      |                                        |                |
| всего / total                                                                                                                                                                                    | 70 (58)                              | 100 (91)                               | 0,21**         |
| ФП / AF                                                                                                                                                                                          | 20 (16)                              | 40 (36)                                | 0,24**         |
| атриовентрикулярная блокада / atrioventricular block                                                                                                                                             | 30 (16)                              | 60 (54)                                | <b>0,01**</b>  |
| синауриальная блокада / sinoatrial block                                                                                                                                                         | 20 (16)                              | 30 (28)                                | 0,265**        |
| Биохимические показатели, чел. (%)   Biochemical indices, subjects (%):                                                                                                                          |                                      |                                        |                |
| натрийуретический пептид >125 пг/мл у лиц до 75 лет<br>и >450 пг/мл у лиц старше 75 лет<br>natriuretic peptide >125 pg/ml in subjects under 75 years<br>and >450 pg/ml in subjects over 75 years | 50 (41)                              | 40 (36)                                | <b>0,152**</b> |
| ХС общий >6,0 ммоль/л   Total cholesterol >6,0 mmol/l                                                                                                                                            | 50 (41)                              | 40 (36)                                | 0,08**         |
| ЛПНП >2,6 ммоль/л   LDL >2,6 mmol/l                                                                                                                                                              | 100 (83)                             | 105 (95)                               | 0,1            |
| ТГ <1,7 ммоль/л   TG <1,7 mmol/l                                                                                                                                                                 | 56 (46)                              | 50 (45)                                | 0,2            |
| ЛПВП >1,2 ммоль/л   HDL >1.2 mmol/l                                                                                                                                                              | 45 (37,5)                            | 52 (47)                                | 0,1            |
| глюкоза крови >7,8 ммоль/л   blood glucose >7,8 mmol/l                                                                                                                                           | 40 (33)                              | 40 (36)                                | 0,075**        |
| частота достижения целевых значений ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л<br>frequency of achieving the LDL cholesterol targets <1,4 mmol/l                                                                       | 45 (38)                              | 74 (67)                                | 0,04           |
| СКФ <60 мл/мин, чел. (%)   GFR <60 ml/min, subjects (%)                                                                                                                                          | 40 (33)                              | 50 (45)                                | 0,85**         |
| Сопутствующая патология, чел. (%) / Comorbidities, subjects (%):                                                                                                                                 |                                      |                                        |                |
| СД II типа / type II DM                                                                                                                                                                          | 60 (50)                              | 20 (18)                                | 0,15**         |
| ГБ / AH                                                                                                                                                                                          | 50 (41)                              | 30 (27)                                | 0,12**         |
| дислипидемия / dyslipidemia                                                                                                                                                                      | 50 (41)                              | 40 (36)                                | 0,005**        |
| СД + ГБ + дислипидемия / DM + AH + dyslipidemia                                                                                                                                                  | 30 (25)                              | 10 (9)                                 | 0,054**        |
| ГБ + дислипидемия / AH + dyslipidemia                                                                                                                                                            | 30 (25)                              | 20 (18)                                | 0,06**         |
| Перенесенный инфаркт миокарда, чел. (%)<br>Myocardial infarction in a history, subjects (%)                                                                                                      | 40 (33)                              | 10 (9)                                 | <b>0,01**</b>  |
| Перенесенные вмешательства, чел. (%):<br>Interventions in a history, subjects (%):                                                                                                               |                                      |                                        |                |
| открытая коронарная реваскуляризация (АКШ/МКШ)<br>open coronary revascularization (CABG/ CBG MA)                                                                                                 | 50 (41)                              | 20 (18)                                | <b>0,01**</b>  |
| имплантация КД/КС   CD/ PM implantation                                                                                                                                                          | 30 (25)                              | 0 (0)                                  | <b>0,04**</b>  |
| эндоваскулярная реваскуляризация / endovascular revascularization                                                                                                                                | 40 (33)                              | 70 (63)                                | <b>0,05**</b>  |
| КАГ / CAG                                                                                                                                                                                        | 100 (83)                             | 110 (100)                              | 0,23**         |
| каротидная эндартерэктомия / carotid endarterectomy                                                                                                                                              | 40 (33)                              | 10 (9)                                 | 0,008**        |
| Функциональный класс по NYHA, баллы / NYHA score                                                                                                                                                 | 2,5 ± 0,5                            | 2 ± 0,1                                | <b>0,005*</b>  |

П р и м е ч а н и я : ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭхоКГ – эхокардиография; КДР – конечно-диастолический размер; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; ИММ – индекс массы миокарда; ЭКГ – электрокардиографический; ФП – фибрилляция предсердий; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СД – сахарный диабет; ГБ – гипертоническая болезнь; АКШ – аортокоронарное шунтирование; МКШ – маммарокоронарное шунтирование; КД – кардиовертер-дефибриллятор; КС – кардиостимулятор; КАГ – коронарная ангиография; NYHA – New York Heart Association.

\* U-критерий Манна – Уитни.

\*\* Критерий хи-квадрат.

N o t e : IHD – ischemic heart disease; EchoCG – echocardiography; EDS – end-diastolic dimension; EDV – end-diastolic volume; ESV – end-systolic volume; EF – ejection fraction; MI – mass index; ECG – electrocardiography; AF – atrial fibrillation; LDL – low density lipoproteins; TG – triglycerides; HDL – high density lipoproteins; GFR – glomerular filtration rate; DM – diabetes mellitus; AH – arterial hypertension; CABG – coronary artery bypass grafting; CBG MA – coronary bypass grafting with mammary artery; CD – cardioverter-defibrillator; PM – pacemaker; CAG – coronary angiography; NYHA – New York Heart Association.

\* Mann-Whitney U-test.

\*\* Chi-square test.

лены признаки ишемического ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда (ИММ ЛЖ) более 120 г/м<sup>2</sup> у 150 пациентов), диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (у 12 пациентов), функциональная митральная недостаточность <2 ст. (у 60 пациентов).

По данным электрофизиологического исследования сердца (ЭКГ/холтеровское мониторирование) были выявлены статистические отличия по количеству пациентов с диагностированной атриовентрикулярной блокадой: 60 у женщин и 30 у мужчин. При этом у мужчин во всех случаях была полная атриовентрикулярная блокада, вследствие чего им был имплантирован кардиостимулятор. У женщин же преобладала атриовентрикулярная блокада 1-й степени.

Группы не различались по таким показателям, как уровень натрийуретического пептида, общего холестерина, глюкозы крови выше референсных значений, представленных в современных клинических рекомендациях.

Также не было отличий в структуре сопутствующей патологии. Однако у мужчин отмечалась тенденция к более частому сочетанию гипертонической болезни и дислипидемии, а также комбинации гипертоническая болезнь + дислипидемия + сахарный диабет типа II, но различия не были статистически значимыми, вероятно из-за небольшого объема выборки.

Вместе с тем выявлены статистически значимые различия в достижении целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (для всех пациентов с ИБС – менее 1,4 ммоль/л): 67 % у женщин против 38 % у мужчин ( $p < 0,05$ ).

Среди мужчин было больше перенесших ИМ (40 против 10 у женщин). У всех была сохраненная фракция выброса на момент обследования.

Открытая коронарная реваскуляризация по поводу ИБС (многососудистое поражение/поражение устья левой коронарной артерии) была выполнена 50 мужчинам. В группе женщин было выполнено 20 открытых коронарных реваскуляризаций ( $p = 0,01$ ). При этом в группе женщин значительно чаще выполнялась эндоваскулярная реваскуляризация, что, вероятно, связано с менее выраженным поражением коронарного русла, чем у мужчин.

На момент последнего посещения кардиолога у мужчин диагностировали 3-й функциональный класс по NYHA, у женщин – 2-й класс.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст диагностирования ИБС у женщин оказался выше. Данная тенденция отме-

There were also no differences in the comorbidity structure. However, men showed a tendency to a more frequent combination of hypertension and dyslipidemia, as well as a combination of hypertension + dyslipidemia + type II diabetes mellitus, but the differences were not statistically significant, probably due to the small sample size.

At the same time, statistically significant differences were revealed in achieving the low-density lipoprotein cholesterol targets (for all patients with IHD  $\leq 1,4$  mmol/l): 67% in women vs. 38% in men ( $p < 0,05$ ).

There were more MIs among men (40 vs. 10 in women). All had preserved ejection fraction at the moment of examination.

Open coronary revascularization procedure for IHD (multivessel disease/lesions of the left coronary artery ostium) was performed in 50 men. In the female group, 20 open coronary revascularizations were performed ( $p = 0,01$ ). Thus, the number of endovascular revascularizations was significantly higher in the female group, which is probably due to less severe coronary lesions than in men.

At the time of the last visit to the cardiologist, men were diagnosed with NYHA class 3, and women – with class 2.

## DISCUSSION

The average age of women at the IHD diagnosis was higher. This trend is also noted in other studies. Iaitskaia et al. indicate a correlation between the detection of IHD and menopause onset [11]. The average age at menopause was  $48,9 \pm 1,2$  years [4]. A decrease in estrogen levels contributes to atherogenic transformation of lipids, increased platelet aggregation, development of vasospastic reactions due to the smooth muscle contraction in the vascular wall, and a decrease in the nitric oxide production [12].

The main structural and functional LV abnormality in patients in both groups was high LV mass index ( $>120$  g/m<sup>2</sup>), while ejection fraction was preserved in almost all cases. This trend is consistent with the results of a recent study, in which an increase in LV mass index was an independent factor for chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction [5]. As for the class of CHF, it was higher in men, probably due to long-term duration of IHD and the negative impact of complications. The leading complication promoting the progression of CHF is considered to be rhythm disorders [12].

In our study, men were more likely to have a history of MI, in all cases non-fatal. The following trend is described in the literature: MI is more common in

чается и в других исследованиях. Д.А. Яицкая и соавт. указывают на корреляцию выявления ИБС со сроком наступления менопаузы [11]. Средний возраст наступления менопаузы составляет  $48,9 \pm 1,2$  года [4]. Снижение уровня эстрогенов способствует атерогенной трансформации липидов, усиленной агрегации тромбоцитов, развитию вазоспастических реакций за счет сокращения гладкой мускулатуры сосудистой стенки, снижению выработки оксида азота [12].

Основной структурно-функциональной аномалией ЛЖ у пациентов в обеих группах был высокий ИММ ( $>120$  г/м<sup>2</sup>), при этом фракция выброса была почти во всех случаях сохранена. Данная тенденция соотносится с результатами недавнего исследования, в котором повышение ИММ ЛЖ было независимым критерием хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса [5]. Что касается класса ХСН, он был выше у мужчин. Вероятно, это связано с большим стажем ИБС и негативным влиянием осложнений. Ведущим осложнением, способствующим прогрессированию ХСН, считают нарушения ритма [12].

В данном исследовании в анамнезе у мужчин чаще встречался перенесенный ИМ, во всех случаях нелетальный. В литературе описана следующая тенденция: до 50 лет ИМ чаще встречается у мужчин, а после 60 лет – у женщин. В данном же исследовании все пациенты были старше 50 лет. Меньшую встречаемость перенесенного ИМ у женщин, несмотря на больший средний возраст, вполне можно объяснить высокой летальностью среди женщин старшего возраста от ИМ [13].

Также отмечалось, что мужчинам чаще проводили открытую коронарную реваскуляризацию, а женщинам – ангиопластику и стентирование. Это объясняется более «сложным» поражением коронарного русла (оценка по SYNTAX  $>28$  баллов) [14, 15] и необходимостью в симультанных вмешательствах (каротидная эндартерэктомия, имплантация кардиостимулятора). Действительно, при довольно большом стаже ИБС поражение коронарного русла прогрессирует, поэтому также целесообразно проводить сочетанные вмешательства на брахиоцефальных артериях с целью профилактики инсульта [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что ИБС диагностируется у мужчин в среднем на 5–7 лет раньше, чем у женщин. Также у мужчин гораздо чаще в анамнезе встречается перенесенный ИМ.

men under 50 years of age, and in women – over 60 years. All our patients were over 50 years of age. The lower prevalence of MI in women, despite their higher average age, can be adequately explained by the high mortality rate from MI among older women [13].

It was also noted that open coronary revascularization was more often performed in men, while angioplasty and stenting – in women. This is explained by the greater complexity of coronary lesions (SYNTAX score  $>28$ ) [14, 15] and the need for simultaneous interventions (carotid endarterectomy, pacemaker implantation). Indeed, with a fairly long history of IHD, coronary lesions progress, so it is also advisable to perform combined interventions on the brachiocephalic arteries to prevent stroke [14].

## CONCLUSION

The study showed that IHD is diagnosed in men on average 5–7 years earlier than in women. Men are also much more likely to have MI in a history.

Over the course of IHD, severity of coronary lesions grows, as well as lesions of other main vessels, in particular the brachiocephalic arteries, progresses. In this regard, the open myocardial revascularization is more often used. This trend is observed mainly in men.

In general, men have a higher class of CHF, which may be associated with both a greater number of comorbidities and their complications, and a longer history of IHD.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

С увеличением стажа ИБС возрастает объем поражения коронарного русла, а также прогрессирует поражение других магистральных сосудов, в частности брахиоцефальных. В связи с этим чаще прибегают к открытой реваскуляризации миокарда. Данная тенденция отмечается в основном у мужчин.

В целом у мужчин выявляется более высокий класс ХСН, что может быть связано как с большим количеством сопутствующих заболеваний и их осложнений, так и с большим стажем ИБС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khandelwal A., Bakir M., Bezaire M. et al. Managing ischemic heart disease in women: role of a Women's Heart Center // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021;23(10):56. DOI: 10.1007/s11883-021-00956-x.
2. Mendirichaga R., Jacobs A.K. Sex differences in ischemic heart disease—the paradox persists // *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):754-756. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0819.
3. Shinlapawittayatorn K., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. The influence of obese insulin-resistance on the outcome of the ischemia/reperfusion insult to the heart // *Curr. Med. Chem.* 2018;25(13):1501-1509. DOI: 10.2174/0929867324666170616105639.
4. Solola Nussbaum S., Henry S., Yong C.M. et al. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease: JACC Focus Seminar 2/7 // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(14):1398-1406. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.065.
5. Rodriguez Lozano P.F., Rrapo Kaso E., Bourque J.M. et al. Cardiovascular imaging for ischemic heart disease in women: time for a paradigm shift // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15(8):1488-1501. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.01.006.
6. Жерко О.М., Шкребнева Э.И. Ультразвуковая визуализация ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2020;19(2):70-77. DOI: 10.22263/2312-4156.2020.2.70.
7. Катимова А.А., Куандык М.С., Науанова Д.С., Асилбекова Г.Т. Гендерные особенности ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2021;1:35-39. DOI: 10.53065/kaznmu.2021.73.34.008.
8. Girerd N., Cleland J., Anker S.D. et al. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction // *Sci. Rep.* 2022;12(1):8574. DOI: 10.1038/s41598-022-12385-0.
9. Pastena P., Frye J.T., Ho C. et al. Ischemic cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options // *Heart Fail. Rev.* 2024;29(1):287-299. DOI: 10.1007/s10741-023-10377-4.
10. Царегородцев А.В., Ткачев М.И., Дзюндзя А.Н., Сейфатова Н.Б. Влияние геометрии протеза восходящей аорты на трансклапанную гемодинамику: экспериментальное исследование и опыт одного учреждения // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(2):41-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-41-49.
11. Яицкая Д.А., Комаров Р.Н., Ткачев М.И. и др. Исторические аспекты протезирования митрального клапана аутоперикардом // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024;13(2):203-209. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-203-209.
12. Shao C., Wang J., Tian J., Tang Y.D. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1177:1-36. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9\_1.

## REFERENCES

1. Khandelwal A., Bakir M., Bezaire M. et al. Managing ischemic heart disease in women: role of a Women's Heart Center. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021;23(10):56. DOI: 10.1007/s11883-021-00956-x.
2. Mendirichaga R., Jacobs A.K. Sex differences in ischemic heart disease—the paradox persists. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):754-756. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0819.
3. Shinlapawittayatorn K., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. The influence of obese insulin-resistance on the outcome of the ischemia/reperfusion insult to the heart. *Curr. Med. Chem.* 2018;25(13):1501-1509. DOI: 10.2174/0929867324666170616105639.
4. Solola Nussbaum S., Henry S., Yong C.M. et al. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease: JACC Focus Seminar 2/7. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(14):1398-1406. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.11.065.
5. Rodriguez Lozano P.F., Rrapo Kaso E., Bourque J.M. et al. Cardiovascular imaging for ischemic heart disease in women: time for a paradigm shift. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2022;15(8):1488-1501. DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.01.006.
6. Zherko O.M., Shkrebnova E.I. Ultrasonic diagnosing of the left ventricle remodeling in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Vitebsk Medical Journal.* 2020;19(2):70-77. DOI: 10.22263/2312-4156.2020.2.70. (In Russ.)
7. Katimova A.A., Kuandyk M.S., Nauanova D.S., Asilbekova G.T. Gender features of coronary heart disease in elderly and senile patients. *Vestnik KazNMU.* 2021;1:35-39. DOI: 10.53065/kaznmu.2021.73.34.008. (In Russ.)
8. Girerd N., Cleland J., Anker S.D. et al. Inflammation and remodeling pathways and risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart failure and reduced ejection fraction. *Sci. Rep.* 2022;12(1):8574. DOI: 10.1038/s41598-022-12385-0.
9. Pastena P., Frye J.T., Ho C. et al. Ischemic cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options. *Heart Fail. Rev.* 2024;29(1):287-299. DOI: 10.1007/s10741-023-10377-4.
10. Tsaregorodtsev A.V., Tkachev M.I., Dzyunzya A.N., Seifatova N.B. Does the geometry of the ascending aortic prosthesis affect transvalvular hemodynamics? Experimental study and one clinic's experience. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(2):41-49. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-41-49. (In Russ.)
11. Iaitskaia D.A., Komarov R.N., Tkachev M.I. et al. Historical aspects of mitral valve prosthetics with autopericardium. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(2):203-209. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-203-209. (In Russ.)
12. Shao C., Wang J., Tian J., Tang Y.D. Ischemic heart disease: from mechanism to clinical practice. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1177:1-36. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9\_1.
13. Suman S., Pravalika J., Manjula P., Farooq U. Gender and CVD – does it really matters? *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(5):101604. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101604.



13. Suman S., Pravalika J., Manjula P., Farooq U. Gender and CVD – does it really matters? // *Curr. Probl. Cardiol.* 2023;48(5):101604. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101604.
14. Makowski M., Makowska J.S., Zielińska M. Refractory angina – unsolved problem // *Cardiol. Clin.* 2020;38(4):629-637. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.07.009.
15. Regitz-Zagrosek V., Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes // *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(4):236-247. DOI: 10.1038/s41569-022-00797-4.
14. Makowski M., Makowska J.S., Zielińska M. Refractory angina – unsolved problem. *Cardiol. Clin.* 2020;38(4):629-637. DOI: 10.1016/j.ccl.2020.07.009.
15. Regitz-Zagrosek V., Gebhard C. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2023;20(4):236-247. DOI: 10.1038/s41569-022-00797-4.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Брова Юлия Александровна** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с лабораторией адаптационной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России; кардиолог, врач функциональной диагностики Учебно-научно-лечебного комплекса (университетская клиника) ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия. ORCID: 0009-0000-3384-5171.

**Ярошенко Любовь Александровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с лабораторией адаптационной медицины ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия. ORCID: 0009-0009-8455-4599.

## ABOUT THE AUTHORS

**Yulia A. Brova** – Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Laboratory of Adaptive Medicine, Donetsk State Medical University named after M. Gorky; Cardiologist, Physician of Functional Diagnostics, University Clinic, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia. ORCID: 0009-0000-3384-5171.

**Lyubov A. Yaroshenko** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propedeutics of Internal Diseases with the Laboratory of Adaptive Medicine, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia. ORCID: 0009-0009-8455-4599.

## Антропометрические данные детей 7–8 лет Алтайского края

Г.Н. Бородин<sup>1</sup>, Д.И. Ахалина<sup>1</sup>, А.А. Мершалова<sup>2</sup>, П.А. Елясин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Возраст 7–8 лет является этапным в онтогенезе ребенка, биологически и социально значимым, так как завершает период «нейтрального детства». Это время начала обучения в школе.

**Ц е л ь .** Выявить антропометрические показатели детей 7–8-летнего возраста, проживающих в Алтайском крае, и оценить их физическое развитие.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** В исследовании приняли участие 87 мальчиков и 91 девочка в возрасте 7–8 лет из средней общеобразовательной школы г. Барнаула. Антропометрические измерения (рост, масса тела, длины конечностей, обхватные размеры – всего 17 параметров) проводили в начале и в конце учебного года на протяжении 2 лет с осени 2019 г., когда дети пошли в 1-й класс, по весну 2021 г. Уровень физического развития оценивали с помощью индексов Кетле и Пинье.

**Р е з у л ь т а т ы .** За 2 года у мальчиков масса тела увеличилась на 4 кг, рост – на 6 см, окружность груди – на 5 см, окружность живота – на 3 см; у девочек масса тела выросла на 6 кг, рост – на 8 см, окружность груди – на 7 см, окружность живота – на 6 см. Индекс Пинье в исследованной когорте детей 7–8 лет соответствует очень слабому типу телосложения. В 7-летнем возрасте доминируют дети с дефицитом массы тела. В 8 лет значительно увеличивается процент школьников с избыточной массой тела, что говорит о неправильном характере питания и недостаточной физической активности. Масса тела практически одинакова как у мальчиков, так и у девочек. Рост больше у мальчиков ( $p = 0,01$ ). Во время летних каникул отмечается более интенсивное увеличение как массы тела, так и роста, чем в учебном году. Отмечается низкий процент школьников с гармоничным развитием. У 8-летних школьников увеличивается процент лиц с избыточной массой тела.

**З а к л ю ч е н и е .** 7-летние школьники имели гармоничное развитие, а 8-летние – дисгармоничное. У данных детей отмечается очень слабый тип телосложения.

**Ключевые слова:** антропометрия, физическое развитие, детский возраст, Алтайский край.

**Образец цитирования:** Бородин Г.Н., Ахалина Д.И., Мершалова А.А., Елясин П.А. Антропометрические данные детей 7–8 лет Алтайского края // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):63-71. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-63-71

## Anthropometric parameters of 7–8-year-old children living in the Altai Territory

G.N. Borodina<sup>1</sup>, D.I. Akhalina<sup>1</sup>, A.A. Mershalova<sup>2</sup>, P.A. Elyasin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, Russia

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** The age of 7–8 years is a milestone in the ontogenesis of a child, biologically and socially significant, as it completes the period of “neutral childhood”. This is the time when schooling begins.

Поступила в редакцию 30.01.2025  
Прошла рецензирование 25.02.2025  
Принята к публикации 02.04.2025

Автор, ответственный за переписку  
Бородин Галина Николаевна: ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40.  
E-mail: borodina.g.agmu@gmail.com

Received 30.01.2025  
Revised 25.02.2025  
Accepted 02.04.2025

Corresponding author  
Galina N. Borodina: Altai State Medical University, 40, prosp. Lenina, Barnaul, 656038, Russia.  
E-mail: borodina.g.agmu@gmail.com

**A i m .** To determine anthropometric parameters of 7–8-year-old children living in the Altai Territory and assess their physical development.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** The study involved 87 boys and 91 girls aged 7–8 years from the secondary school in the city of Barnaul. Anthropometric measurements (height, body weight, limb lengths, and circumferences – 17 parameters in total) were carried out at the beginning and the end of the school year for 2 years from autumn 2019, when the children started school, to spring 2021. The level of physical development was assessed using the Quetelet and Pignet indices.

**R e s u l t s .** Over 2 years, boys' body weight increased by 4 kg, height – by 6 cm, chest circumference – by 5 cm, and waist circumference – by 3 cm; girls' body weight increased by 6 kg, height – by 8 cm, chest circumference – by 7 cm, and waist circumference – by 6 cm. The Pignet index in 7–8-year-old children corresponds to ectomorphic somatotype. At the age of 7, underweight children predominate. At the age of 8, the percentage of overweight children increases significantly, indicating an unhealthy diet and insufficient physical activity. Body weight is almost the same for both boys and girls. Boys are taller ( $p = 0,01$ ). During the summer holidays, a more intense increase in both body weight and height is observed than during the school year. A low percentage of schoolchildren with harmonious development is noted. The proportion of overweight 8-year-old schoolchildren increases.

**C o n c l u s i o n .** The 7-year-old schoolchildren had a harmonious development, while the 8-year-olds had a disharmonious one. These children have a slim physique.

**Keywords:** anthropometry, physical development, childhood, Altai Territory.

**Citation example:** Borodina G.N., Akhalina D.I., Mershalova A.A., Elyasin P.A. Anthropometric parameters of 7–8-year-old children living in the Altai Territory. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):63-71. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-63-71

## ВВЕДЕНИЕ

Ведущими признаками здоровья детей являются уровень и гармоничность физического развития [1]. В связи с ухудшением состояния здоровья детей, имеющим тенденцию к прогрессированию, актуальным является постоянный мониторинг физического состояния, характеризующий здоровье детского населения [2, 3]. Для оценки растущего организма важен учет возрастных изменений в пропорции частей тела ребенка [4–6]. На рост и развитие детей влияют условия проживания, физическая активность, характер питания, наличие или отсутствие стрессовых ситуаций [7–9]. Возраст 7–8 лет является этапом в онтогенезе ребенка, биологически и социально значимым, так как завершает период «нейтрального детства». Это время начала обучения в школе. Особенности морфофункционального состояния детей данного возраста входят в понятие «школьная зрелость». Согласно данным Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук, в настоящее время в физическом развитии детей наблюдается тенденция к грациализации телосложения.росло количество школьников, имеющих как дефицит массы тела, так и ее избыток, увеличилось в популяции количество низкорослых детей. Регистрируется тенденция к сокращению числа детей с гармоничным развитием.

## INTRODUCTION

The leading signs of children's health are the level and harmony of physical development [1]. Due to the deterioration of children's health, which tends to progress, ongoing monitoring of a physical status characterizing the health of the child population is relevant [2, 3]. To assess the a growing body, it is important to take into account age-related changes in the proportion of child's body parts [4–6]. The growth and development of children is determined by living conditions, physical activity, nutrition, the presence or absence of stressful situations [7–9]. The age of 7–8 years is a milestone in the ontogenesis of a child, biologically and socially significant, since it completes the period of “neutral childhood”. This is the time when schooling begins. Features of the morphofunctional state of children of this age are included in the concept of “school maturity”. According to data from the National Medical Research Center for Children's Health, at present, a tendency towards gracile physique is observed in the physical development of children. The number of both underweight and overweight schoolchildren has increased, and the number of short stature children in the population has increased. There is a tendency towards a reduction in the number of children with harmonious development.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить антропометрические показатели детей 7–8-летнего возраста, проживающих в Алтайском крае, и оценить их физическое развитие.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 87 мальчиков и 91 девочка, обучающиеся в общеобразовательной школе г. Барнаула, родители или законные представители которых дали информированное согласие на участие в исследовании. Антропометрические измерения проводили в начале и в конце учебного года на протяжении 2 лет с осени 2019 г., когда дети пошли в 1-й класс, по весну 2021 г. Критерии включения в исследование: возраст 7–8 лет, наличие информированного согласия родителя или законного представителя. Проведение исследования одобрено этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 27.11.2018).

Исследование проводили с помощью следующих методов: антропометрия, метод индексов. Все антропометрические измерения проводились по методике, разработанной и принятой в НИИ антропологии им. Д.Н. Анучина. Программа антропометрического исследования включала 17 измерительных параметров (рост, масса тела, длины конечностей, обхватные размеры). Уровень физического развития определяли с помощью индексов Кетле и Пинье.

Индекс Кетле характеризует гармоничность развития. Он рассчитывается по формуле:  $\text{Масса тела (кг)} / \text{Рост}^2 \text{ (м)}$ . Для 7 и 8-летних детей (и мальчиков и девочек) индекс Кетле должен быть равен 16.

Индекс Пинье – показатель, характеризующий тип телосложения. Рассчитывается по формуле:  $\text{Рост (см)} - [\text{Масса тела (кг)} + \text{Окружность грудной клетки (см)}]$ . Индекс менее 10 соответствует крепкому телосложению, 10–20 – нормальному, 21–25 – среднему, 26–35 – слабому и более 36 – очень слабому телосложению.

Полученные данные анализировали с применением методов вариационной статистики. Для каждого исследованного параметра вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) в доверительных интервалах  $\pm 95\%$  и его ошибку ( $m$ ), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ) и коэффициент вариации ( $V$ ). Особенности распределения признаков изучали с помощью построения вариационных рядов. Сравнение проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для непарных выборок. Критический уровень значимости различий составил 0,05.

## AIM OF THE RESEARCH

To determine anthropometric parameters of 7–8-year-old children living in the Altai Territory and assess their physical development.

## MATERIALS AND METHODS

The study involved 87 boys and 91 girls studying at the school in Barnaul, whose parents or legal representatives provided informed consent to participate in the study. Anthropometric measurements were carried out at the beginning and at the end of the school year for 2 years, from autumn 2019, when the children started school, to spring 2021. Inclusion criteria were the following: age 7–8 years, informed consent of the parent or legal representative. The study was approved by the Ethics Committee of Altai State Medical University (Protocol No. 9 dated November 27, 2018).

The study was carried out using the following methods: anthropometry, index method. All anthropometric measurements were conducted using the methodology developed and adopted at the D.N. Anuchin Research Institute of Anthropology. The study program included 17 anthropometric parameters (height, body weight, limb lengths, and circumferences). The level of physical development was determined using the Quetelet and Pignet indices.

The Quetelet index characterizes the harmonious development. It is calculated using the formula:  $\text{Body weight (kg)} / \text{Height}^2 \text{ (m)}$ . For 7- and 8-year-old children (both boys and girls), the Quetelet index reference value is 16.

The Pignet index is an indicator that characterizes the body type. It is calculated using the formula:  $\text{Height (cm)} - [\text{Body weight (kg)} + \text{Chest circumference (cm)}]$ . Scores –10 correspond to endomorphic somatotype, 10–20 – mesomorphic somatotype, 21–25 – mesomorphic-endomorphic somatotype, 26–35 – mesomorphic-ectomorphic somatotype, and –36 – ectomorphic somatotype.

The data obtained were analyzed using variation statistics. For each parameter, the arithmetic mean ( $M$ ) with confidence intervals of  $\pm 95\%$  and its error ( $m$ ), standard deviation ( $\sigma$ ) and the coefficient of variation ( $V$ ) were calculated. The features of the variable distribution were studied by constructing variation series. The comparison was performed using Student's  $t$ -test for unpaired samples. The critical level of significance of differences was 0,05.

## RESULTS AND DISCUSSION

It was revealed that in this age range, 7–8 years, body weight is almost the same for both boys and



Таблица 1. Основные антропометрические показатели детей 7–8 лет

| Показатель                    | 7 лет       |             |       |             |             |       | 8 лет       |             |       |             |             |              |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|--------------|
|                               | осень       |             |       | весна       |             |       | осень       |             |       | весна       |             |              |
|                               | М           | Д           | р     | М           | Д           | р     | М           | Д           | р     | М           | Д           | р            |
| Масса тела, кг                | 26,6 ± 0,6  | 25,9 ± 0,6  | 0,418 | 27,6 ± 0,6  | 27,2 ± 0,6  | 0,603 | 29,8 ± 0,7  | 29,2 ± 0,7  | 0,578 | 30,7 ± 0,7  | 31,6 ± 0,7  | 0,361        |
| Рост, см                      | 127,2 ± 0,7 | 125,7 ± 0,6 | 0,084 | 129,4 ± 0,7 | 128,3 ± 0,6 | 0,255 | 131,9 ± 0,7 | 130,7 ± 0,6 | 0,189 | 133,9 ± 0,7 | 133,1 ± 0,6 | 0,396        |
| Длина туловища, см            | 39,2 ± 0,3  | 38,7 ± 0,3  | 0,271 | 40,5 ± 0,3  | 39,9 ± 0,3  | 0,229 | 42,2 ± 0,4  | 41,3 ± 0,4  | 0,094 | 43,9 ± 0,4  | 42,8 ± 0,4  | <b>0,020</b> |
| Длина верхней конечности, см  | 52,9 ± 0,4  | 52,2 ± 0,3  | 0,154 | 54,4 ± 0,4  | 53,6 ± 0,3  | 0,108 | 56,0 ± 0,4  | 55,0 ± 0,4  | 0,092 | 57,3 ± 0,4  | 56,5 ± 0,4  | 0,159        |
| Длина предплечья, см          | 20,1 ± 0,1  | 19,7 ± 0,2  | 0,048 | 21,2 ± 0,2  | 20,4 ± 0,2  | 0,001 | 22,1 ± 0,2  | 21,5 ± 0,2  | 0,023 | 22,4 ± 0,2  | 22,1 ± 0,2  | 0,247        |
| Длина кисти, см               | 13,7 ± 0,1  | 13,5 ± 0,1  | 0,114 | 13,9 ± 0,1  | 14,4 ± 0,1  | 0,013 | 14,8 ± 0,2  | 14,7 ± 0,1  | 0,627 | 15,7 ± 0,2  | 15,2 ± 0,2  | <b>0,026</b> |
| Длина нижней конечности, см   | 64,3 ± 0,5  | 64,7 ± 0,4  | 0,606 | 66,4 ± 0,5  | 66,4 ± 0,4  | 0,987 | 67,5 ± 0,6  | 68,9 ± 0,4  | 0,052 | 70,5 ± 0,6  | 71,0 ± 0,5  | 0,516        |
| Длина бедра, см               | 28,1 ± 0,4  | 29,0 ± 0,3  | 0,089 | 29,3 ± 0,4  | 30,3 ± 0,3  | 0,062 | 30,5 ± 0,4  | 32,6 ± 0,4  | 0,001 | 33,4 ± 0,5  | 34,3 ± 0,4  | 0,168        |
| Длина голени, см              | 29,6 ± 0,3  | 30,0 ± 0,2  | 0,254 | 31,5 ± 0,4  | 30,5 ± 0,2  | 0,043 | 32,8 ± 0,4  | 32,4 ± 0,3  | 0,398 | 34,2 ± 0,5  | 33,3 ± 0,3  | 0,103        |
| Длина стопы, см               | 20,4 ± 0,1  | 20,0 ± 0,1  | 0,052 | 21,0 ± 0,2  | 20,6 ± 0,1  | 0,047 | 21,5 ± 0,2  | 21,4 ± 0,1  | 0,509 | 22,3 ± 0,2  | 22,0 ± 0,1  | 0,171        |
| Окружность головы, см         | 52,5 ± 0,1  | 52,4 ± 0,2  | 0,891 | 53,2 ± 0,2  | 53,0 ± 0,2  | 0,540 | 53,3 ± 0,2  | 54,0 ± 0,2  | 0,007 | 53,8 ± 0,2  | 55,5 ± 0,2  | 0,000        |
| Окружность грудной клетки, см | 61,5 ± 0,6  | 60,4 ± 0,6  | 0,207 | 62,5 ± 0,6  | 63,2 ± 0,6  | 0,401 | 63,7 ± 0,6  | 65,4 ± 0,7  | 0,085 | 66,2 ± 0,2  | 67,6 ± 0,7  | 0,153        |
| Окружность живота, см         | 58,3 ± 0,8  | 56,4 ± 0,8  | 0,088 | 59,0 ± 0,8  | 57,9 ± 0,8  | 0,319 | 60,4 ± 0,8  | 60,8 ± 0,8  | 0,728 | 61,7 ± 0,9  | 62,4 ± 0,8  | 0,576        |
| Окружность плеча, см          | 19,1 ± 0,3  | 19,2 ± 0,3  | 0,790 | 19,7 ± 0,3  | 20,2 ± 0,3  | 0,175 | 20,4 ± 0,3  | 21,4 ± 0,3  | 0,015 | 21,7 ± 0,3  | 23,4 ± 0,3  | 0,000        |
| Окружность предплечья, см     | 17,8 ± 0,2  | 18,1 ± 0,2  | 0,303 | 18,1 ± 0,2  | 18,9 ± 0,3  | 0,033 | 19,0 ± 0,2  | 20,2 ± 0,3  | 0,002 | 20,4 ± 0,3  | 21,6 ± 0,3  | 0,006        |
| Окружность бедра, см          | 38,3 ± 0,6  | 39,8 ± 0,5  | 0,027 | 39,0 ± 0,6  | 40,6 ± 0,5  | 0,041 | 40,1 ± 0,7  | 42,4 ± 0,5  | 0,006 | 40,7 ± 0,7  | 43,7 ± 0,5  | 0,001        |
| Окружность голени, см         | 25,7 ± 0,3  | 26,5 ± 0,3  | 0,046 | 26,5 ± 0,3  | 27,2 ± 0,3  | 0,098 | 27,3 ± 0,3  | 28,8 ± 0,3  | 0,001 | 28,3 ± 0,3  | 30,4 ± 0,3  | 0,000        |
| Индекс Кетле                  | 16,3 ± 0,3  | 16,4 ± 0,3  | 0,863 | 16,4 ± 0,3  | 16,5 ± 0,3  | 0,850 | 17,0 ± 0,3  | 17,1 ± 0,3  | 0,844 | 17,0 ± 0,3  | 17,8 ± 0,3  | 0,068        |
| Индекс Пинье                  | 39,1 ± 0,8  | 39,4 ± 1,0  | 0,802 | 39,2 ± 0,8  | 37,9 ± 1,0  | 0,309 | 38,4 ± 0,8  | 36,0 ± 1,1  | 0,086 | 37,0 ± 0,8  | 33,9 ± 1,1  | 0,026        |

Примечание. М – мальчики; Д – девочки; р – достоверность различий между мальчиками и девочками.

**Table 1.** Main anthropometric parameters of children aged 7–8 years

| Parameter                   | 7-year-olds |             |       |             |             | 8-year-olds |             |             |        |             |             |              |
|-----------------------------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------------|
|                             | Autumn      |             |       | Spring      |             | Autumn      |             |             | Spring |             |             |              |
|                             | B           | G           | p     | B           | G           | B           | G           | p           | B      | G           | p           |              |
| Body weight, kg             | 26,6 ± 0,6  | 25,9 ± 0,6  | 0,418 | 27,6 ± 0,6  | 27,2 ± 0,6  | 0,603       | 29,8 ± 0,7  | 29,2 ± 0,7  | 0,578  | 30,7 ± 0,7  | 31,6 ± 0,7  | 0,361        |
| Height, cm                  | 127,2 ± 0,7 | 125,7 ± 0,6 | 0,084 | 129,4 ± 0,7 | 128,3 ± 0,6 | 0,255       | 131,9 ± 0,7 | 130,7 ± 0,6 | 0,189  | 133,9 ± 0,7 | 133,1 ± 0,6 | 0,396        |
| Body length, cm             | 39,2 ± 0,3  | 38,7 ± 0,3  | 0,271 | 40,5 ± 0,3  | 39,9 ± 0,3  | 0,229       | 42,2 ± 0,4  | 41,3 ± 0,4  | 0,094  | 43,9 ± 0,4  | 42,8 ± 0,4  | <b>0,020</b> |
| Upper extremity length, cm  | 52,9 ± 0,4  | 52,2 ± 0,3  | 0,154 | 54,4 ± 0,4  | 53,6 ± 0,3  | 0,108       | 56,0 ± 0,4  | 55,0 ± 0,4  | 0,092  | 57,3 ± 0,4  | 56,5 ± 0,4  | 0,159        |
| Forearm length, cm          | 20,1 ± 0,1  | 19,7 ± 0,2  | 0,048 | 21,2 ± 0,2  | 20,4 ± 0,2  | 0,001       | 22,1 ± 0,2  | 21,5 ± 0,2  | 0,023  | 22,4 ± 0,2  | 22,1 ± 0,2  | 0,247        |
| Hand length, cm             | 13,7 ± 0,1  | 13,5 ± 0,1  | 0,114 | 13,9 ± 0,1  | 14,4 ± 0,1  | 0,013       | 14,8 ± 0,2  | 14,7 ± 0,1  | 0,627  | 15,7 ± 0,2  | 15,2 ± 0,2  | <b>0,026</b> |
| Lower extremity length, cm  | 64,3 ± 0,5  | 64,7 ± 0,4  | 0,606 | 66,4 ± 0,5  | 66,4 ± 0,4  | 0,987       | 67,5 ± 0,6  | 68,9 ± 0,4  | 0,052  | 70,5 ± 0,6  | 71,0 ± 0,5  | 0,516        |
| Thigh length, cm            | 28,1 ± 0,4  | 29,0 ± 0,3  | 0,089 | 29,3 ± 0,4  | 30,3 ± 0,3  | 0,062       | 30,5 ± 0,4  | 32,6 ± 0,4  | 0,001  | 33,4 ± 0,5  | 34,3 ± 0,4  | 0,168        |
| Shank length, cm            | 29,6 ± 0,3  | 30,0 ± 0,2  | 0,254 | 31,5 ± 0,4  | 30,5 ± 0,2  | 0,043       | 32,8 ± 0,4  | 32,4 ± 0,3  | 0,398  | 34,2 ± 0,5  | 33,3 ± 0,3  | 0,103        |
| Foot length, cm             | 20,4 ± 0,1  | 20,0 ± 0,1  | 0,052 | 21,0 ± 0,2  | 20,6 ± 0,1  | 0,047       | 21,5 ± 0,2  | 21,4 ± 0,1  | 0,509  | 22,3 ± 0,2  | 22,0 ± 0,1  | 0,171        |
| Head circumference, cm      | 52,5 ± 0,1  | 52,4 ± 0,2  | 0,891 | 53,2 ± 0,2  | 53,0 ± 0,2  | 0,540       | 53,3 ± 0,2  | 54,0 ± 0,2  | 0,007  | 53,8 ± 0,2  | 55,5 ± 0,2  | 0,000        |
| Chest circumference, cm     | 61,5 ± 0,6  | 60,4 ± 0,6  | 0,207 | 62,5 ± 0,6  | 63,2 ± 0,6  | 0,401       | 63,7 ± 0,6  | 65,4 ± 0,7  | 0,085  | 66,2 ± 0,2  | 67,6 ± 0,7  | 0,153        |
| Waist circumference, cm     | 58,3 ± 0,8  | 56,4 ± 0,8  | 0,088 | 59,0 ± 0,8  | 57,9 ± 0,8  | 0,319       | 60,4 ± 0,8  | 60,8 ± 0,8  | 0,728  | 61,7 ± 0,9  | 62,4 ± 0,8  | 0,576        |
| Upper arm circumference, cm | 19,1 ± 0,3  | 19,2 ± 0,3  | 0,790 | 19,7 ± 0,3  | 20,2 ± 0,3  | 0,175       | 20,4 ± 0,3  | 21,4 ± 0,3  | 0,015  | 21,7 ± 0,3  | 23,4 ± 0,3  | 0,000        |
| Forearm circumference, cm   | 17,8 ± 0,2  | 18,1 ± 0,2  | 0,303 | 18,1 ± 0,2  | 18,9 ± 0,3  | 0,033       | 19,0 ± 0,2  | 20,2 ± 0,3  | 0,002  | 20,4 ± 0,3  | 21,6 ± 0,3  | 0,006        |
| Thigh circumference, cm     | 38,3 ± 0,6  | 39,8 ± 0,5  | 0,027 | 39,0 ± 0,6  | 40,6 ± 0,5  | 0,041       | 40,1 ± 0,7  | 42,4 ± 0,5  | 0,006  | 40,7 ± 0,7  | 43,7 ± 0,5  | 0,001        |
| Calf circumference, cm      | 25,7 ± 0,3  | 26,5 ± 0,3  | 0,046 | 26,5 ± 0,3  | 27,2 ± 0,3  | 0,098       | 27,3 ± 0,3  | 28,8 ± 0,3  | 0,001  | 28,3 ± 0,3  | 30,4 ± 0,3  | 0,000        |
| Quetelet index              | 16,3 ± 0,3  | 16,4 ± 0,3  | 0,863 | 16,4 ± 0,3  | 16,5 ± 0,3  | 0,850       | 17,0 ± 0,3  | 17,1 ± 0,3  | 0,844  | 17,0 ± 0,3  | 17,8 ± 0,3  | 0,068        |
| Pignet index                | 39,1 ± 0,8  | 39,4 ± 1,0  | 0,802 | 39,2 ± 0,8  | 37,9 ± 1,0  | 0,309       | 38,4 ± 0,8  | 36,0 ± 1,1  | 0,086  | 37,0 ± 0,8  | 33,9 ± 1,1  | 0,026        |

Note. B – boys; G – girls; p – significance of differences between boys and girls.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было выявлено, что в данном возрастном интервале, 7–8 лет, масса тела практически одинакова как у мальчиков, так и у девочек (табл. 1). Рост больше у мальчиков ( $p = 0,01$ ). Более интенсивное увеличение и массы и роста отмечается в период летних каникул, чем в течение учебного года (см. табл. 1).

Длина верхней конечности увеличилась за период исследования на 4–5 см ( $p = 0,001$ ), а нижней конечности – на 6–7 см ( $p = 0,034$ ) у детей обоих полов (см. табл. 1). При первом измерении (осень, 1-й класс) окружность грудной клетки (ОГК) была больше у мальчиков, чем у девочек ( $p = 0,001$ ), а при последующих измерениях данный показатель был больше у девочек (см. табл. 1). ОГК у мальчиков увеличивается на 5 см ( $p = 0,01$ ), а у девочек – на 7 см ( $p = 0,001$ ). Увеличение окружности живота имеет аналогичную закономерность: у мальчиков – на 3 см ( $p = 0,048$ ), у девочек – на 6 см ( $p = 0,01$ ). Прирост окружностей частей верхней и нижней конечностей составляет 2–3 см (см. табл. 1).

Индекс Кетле у школьников 7 лет в среднем соответствует нормальным значениям, а у 8-летних он превышает норму, что говорит об избыточной массе тела (см. табл. 1). Выявлено, что количество 7–8-летних школьников с гармоничным развитием невелико (от 13 до 29 %). В 7-летнем возрасте в основном доминируют дети с дефицитом массы тела. В 8 лет значительно увеличивается процент школьников с избыточной массой тела (табл. 2), что говорит о неправильном характере питания школьников и недостаточной физической активности.

girls (Table 1). The boys are taller ( $p = 0,01$ ). A more intensive increase in both weight and height is observed during the summer holidays in comparison with the school year (Table 1).

The upper extremity length increased by 4–5 cm ( $p = 0,001$ ), and the lower extremity length – by 6–7 cm ( $p = 0,034$ ) in children of both sexes during the study (Table 1). At the first measurement (in the autumn, first grade), the chest circumference (CC) was higher in boys than in girls ( $p = 0,001$ ), but subsequently this parameter was higher in girls (Table 1). The CC in boys increases by 5 cm ( $p = 0,01$ ) and in girls – by 7 cm ( $p = 0,001$ ). An increase in the waist circumference has a similar pattern: by 3 cm in boys ( $p = 0,048$ ) and by 6 cm in girls ( $p = 0,01$ ). The increase in the circumferences of parts of the upper and lower extremities is 2–3 cm (Table 1).

The Quetelet index in 7-year-old schoolchildren corresponds, on average, to the reference values, and in 8-year-olds it exceeds the reference values, which indicates excessive body weight (Table 1). It was found that the number of 7–8-year-old schoolchildren with harmonious development is small (from 13 to 29%). At the age of 7, children with underweight mainly predominate. At the age of 8, the percentage of schoolchildren with excessive body weight increases significantly (Table 2), which indicates an unhealthy diet and insufficient physical activity.

The Pignet index in children aged 7–8 years corresponds to ectomorphic somatotype (Table 1). In boys, ectomorphic somatotype dominates, the proportion of which gradually decreases, and the percentage of mesomorphic-ectomorphic somatotype increases (Table 3). A similar pattern is

**Таблица 2.** Соотношение детей с гармоничным и дисгармоничным развитием (%)

**Table 2.** The ratio of children with harmonious and disharmonious development (%)

| Развитие<br>Development         | 7 лет / 7-year-olds |                | 8 лет / 8-year-olds |                |
|---------------------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|
|                                 | осень / autumn      | весна / spring | осень / autumn      | весна / spring |
| <i>Мальчики / Boys</i>          |                     |                |                     |                |
| Гармоничное / Harmonious        | 16,1                | 19,5           | 16,1                | 28,7           |
| Дисгармоничное / Disharmonious: | 83,9                | 80,5           | 83,9                | 71,3           |
| дефицит массы / underweight     | 47,1                | 39,1           | 33,3                | 24,1           |
| избыточная масса / overweight   | 36,8                | 41,4           | 50,6                | 47,2           |
| <i>Девочки / Girls</i>          |                     |                |                     |                |
| Гармоничное / Harmonious        | 14,3                | 13,2           | 14,3                | 17,6           |
| Дисгармоничное / Disharmonious: | 85,7                | 86,8           | 85,7                | 82,4           |
| дефицит массы / underweight     | 45,0                | 45,0           | 36,3                | 22,0           |
| избыточная масса / overweight   | 40,7                | 41,8           | 49,4                | 60,4           |

**Таблица 3.** Соотношение типов телосложения у детей (%)  
**Table 3.** The ratio of somatotypes in children (%)

| Тип телосложения<br>Somatotype  | 7 лет          |                | 8 лет          |                |
|---------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|                                 | осень / autumn | весна / spring | осень / autumn | весна / spring |
| <i>Мальчики / Boys</i>          |                |                |                |                |
| Крепкое / Endomorphy            | 0              | 0              | 1,1            | 0              |
| Нормальное / Mesomorphy         | 2,3            | 1,1            | 0              | 2,3            |
| Среднее / Mesomorphy-endomorphy | 2,3            | 2,3            | 4,6            | 2,3            |
| Слабое / Mesomorphy-ectomorphy  | 21,8           | 26,4           | 23,0           | 34,5           |
| Очень слабое / Ectomorphy       | 73,6           | 70,2           | 71,3           | 60,9           |
| <i>Девочки / Girls</i>          |                |                |                |                |
| Крепкое / Endomorphy            | 2,2            | 2,2            | 3,3            | 3,3            |
| Нормальное / Mesomorphy         | 1,1            | 3,3            | 2,2            | 3,3            |
| Среднее / Mesomorphy-endomorphy | 1,1            | 0              | 2,2            | 8,8            |
| Слабое / Mesomorphy-ectomorphy  | 25,3           | 34,1           | 41,8           | 41,8           |
| Очень слабое / Ectomorphy       | 70,3           | 60,4           | 50,5           | 42,8           |

Индекс Пинье у детей 7–8 лет соответствует очень слабому типу телосложения (см. табл. 1). У мальчиков доминирует очень слабый тип телосложения, процентное соотношение которого постепенно уменьшается и увеличивается процентное соотношение слабого типа телосложения (табл. 3). У девочек отмечается аналогичная закономерность, но также к окончанию 2-го класса у 8-летних девочек увеличивается соотношение среднего, нормального и крепкого типов телосложения (см. табл. 3). Значения индекса Пинье свидетельствуют о неправильном характере питания и недостатке физической активности.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных в течение 2 лет исследований в группе учащихся 7–8 лет было установлено следующее:

1. Масса тела практически одинакова как у мальчиков, так и у девочек.
2. Рост больше у мальчиков.
3. Во время летних каникул отмечали более интенсивное увеличение как массы тела, так и роста, чем в учебном году.
4. 7-летние школьники в среднем имели гармоничное развитие, а 8-летние – дисгармоничное.
5. Отмечали низкий процент школьников с гармоничным развитием.
6. Среди 8-летних школьников увеличивается процент лиц с избыточной массой тела.
7. У детей 7–8 лет преобладает очень слабый тип телосложения.

observed in girls, but also, by the end of the second grade, the ratio of mesomorphic-endomorphics, mesomorphic and endomorphic somatotypes increases in 8-year-old girls (Table 3). The Pignet index values indicate an unhealthy diet and insufficient physical activity.

### CONCLUSION

As a result of the study performed over 2 years in a group of 7–8-year-old schoolchildren, the following was revealed:

1. Body weight is almost the same for both boys and girls.
2. Boys are taller than girls.
3. During the summer holidays, a more intense increase in both body weight and height was noted in comparison with the school year.
4. On average, 7-year-old schoolchildren had harmonious development, while 8-year-olds had not.
5. A low percentage of schoolchildren with harmonious development was noted.
6. Among 8-year-olds, the percentage of overweight schoolchildren increases.
7. Among children aged 7–8 years, ectomorphs predominate.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гелашвили О.А., Хисамов Р.Р., Шальнева И.Р. Физическое развитие детей и подростков // Современные проблемы науки и образования. 2018;3:50-51.
2. Салдан И.П., Филиппова С.П., Жукова О.В. и др. Современные тенденции в изменениях показателей физического развития детей и подростков (обзорная статья) // Бюллетень медицинской науки. 2019;1(13):14-20. DOI: 10.31684/2541-8475.2019.1(13).14-20.
3. Изатулин В.Г., Карабинская О.А., Бородина Г.Н., Калягин А.Н. Физическое развитие детей и подростков Восточной Сибири: проблемы изучения и оценки // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015;7(138):121-125.
4. Мершалова А.А., Бородина Г.Н., Елясин П.А., Марченко А.А. Конституциональная и индексная оценка физического развития молодых людей Алтайского края // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023;3(12):49-56. DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-3-49-56.
5. Гайворонский И.В., Семенов А.А., Криштоп В.В. и др. Комбинированное соматотипирование как информативная оценка физического развития в период обучения в военно-медицинском вузе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024;4(13):29-35. DOI: 10.18499/2225-7357-2024-13-4-29-35.
6. Белов Е.В., Патлатая Н.Н., Болотских В.А. и др. Антропометрические показатели пропорциональности телосложения девушек и юношей, проживающих в Московском регионе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023;4(12):98-102. DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-98-102.
7. Kentesh O.P., Nemesh M.I., Palamarchuk O.S. et al. Correction of autonomic dysfunction in young women by optimization of component body composition // Wiad. Lek. 2021;74(10(2)):2569-2574.
8. Скиба Д.С., Бешуля О.А. Характеристика антропометрических параметров во взаимосвязи с соматотипами у лиц мужского пола юношеского возраста Донецкого региона // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. 2022;4(20):72-76.
9. Деятыриков Д.А., Путалова И.Н., Воробьева А.А. Индексная оценка подкожно-жировой клетчатки при разных способах расчета массы тела // Оренбургский медицинский вестник. 2024; 2(46(12)):64-68.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бородина Галина Николаевна** – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия. ORCID: 0000-0001-5786-8984.

**Ахалина Дарья Игоревна** – студентка 6-го курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия.

**Мершалова Анастасия Александровна** – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры анатомии человека имени акад. Ю.И. Бородина

## REFERENCES

1. Gelashvili O.A., Khisamov R.R., Shalneva I.R. Physical development of children and adolescents. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;3:50-51. (In Russ.)
2. Saldan I.P., Philippov S.P., Zhukova O.V. et al. Current trends in changes of physical development indicators of children and adolescents. *Bulletin of Medical Science*. 2019;1(13):14-20. DOI: 10.31684/2541-8475.2019.1(13).14-20. (In Russ.)
3. Izatulin V.G., Karabinskaya O.A., Borodina G.N., Kalyagin A.N. Physical development of children and adolescents in East Siberia: the problem of study and evaluation. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015;7(138):121-125. (In Russ.)
4. Mershalova A.A., Borodina G.N., Elyasin P.A., Marchenko A.A. Constitutional and index assessment of the physical development of young people in the Altai Krai. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;3(12):49-56. DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-3-49-56. (In Russ.)
5. Gaivoronskiy I.V., Semenov A.A., Krishtop V.V. et al. Combined somatotyping as an informative assessment of physical development during training at a military medical university. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024;4(13):29-35. DOI: 10.18499/2225-7357-2024-13-4-29-35. (In Russ.)
6. Belov E.V., Patlataya N.N., Bolotskikh V.A. et al. Anthropometric indicators of the proportionality of the physique of girls and boys living in Moscow region. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2023;4(12):98-102. DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-98-102. (In Russ.)
7. Kentesh O.P., Nemesh M.I., Palamarchuk O.S. et al. Correction of autonomic dysfunction in young women by optimization of component body composition. *Wiad. Lek.* 2021;74(10(2)):2569-2574.
8. Skiba D.S., Beshulya O.A. Characteristics of anthropometric parameters in relation to somatotypes in males of adolescence in the Donetsk region. *Morphological Journal named after V.G. Koveshnikov*. 2022;4(20):72-76. (In Russ.)
9. Devyatirikov D.A., Putalova I.N., Vorob'yova A.A. Index estimation of subcutaneous fat in various methods of calculating body weight. *Orenburg Medical Bulletin*. 2024; 2(46(12)):64-68. (In Russ.)

## ABOUT THE AUTHORS

**Galina N. Borodina** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department of Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: 0000-0001-5786-8984.

**Darya I. Akhalina** – 6th year Student, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

**Anastasia A. Mershalova** – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Human Anatomy named after Academician Yu.I. Borodin, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1373-9632.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1373-9632.

**Елясин Павел Александрович** – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии человека им. акад. Ю.И. Бородина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-2570-367X.

**Pavel A. Elyasin** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Human Anatomy named after Academician Yu.I. Borodin, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-2570-367X.



## Морфологическая оценка фолликулов щитовидной железы половозрелых крыс после хронической интоксикации организма парами толуола и коррекции изменений эхинацеей пурпурной

К.А. Фомина, В.И. Беров

ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Эндокринная система одна из первых реагирует на изменения гомеостаза, а непосредственно щитовидная железа является мишенью для токсических веществ, в связи с чем изучение ее структурно-функциональной организации при хроническом ингаляционном воздействии токсических агентов (в частности толуола) представляется актуальной для современной медицины темой. В качестве корректирующего средства интерес представляет эхинацея пурпурная, которая на протяжении многих лет применяется в качестве активатора адаптационных механизмов и стимулятора защитных функций организма с целью повышения устойчивости клеток в условиях стресса.

**Цель.** Изучить морфологические изменения фолликулов щитовидной железы крыс репродуктивного возраста после 60-дневной интоксикации организма толуолом и коррекции выявленных изменений эхинацеей пурпурной, а также оценить динамику и скорость их восстановления через 7, 15, 30 и 60 дней после прекращения воздействия изучаемых факторов.

**Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на 120 половозрелых крысах-самцах. Животных разделили на 4 группы: группа 1 – интоксикация парами толуола в концентрации 500 мг/м<sup>3</sup> в течение 60 дней; группа 2 – контрольная (интактные животные); группа 3 – интоксикация толуолом + настойка эхинацеи пурпурной в дозе 200 мг/кг, внутрижелудочно; группа 4 – настойка эхинацеи пурпурной без интоксикации толуолом. Изучали изменение площадей фолликулов, коллоида, фолликулярного эпителия в щитовидной железе, а также фолликулярно-коллоидный индекс.

**Результаты.** Морфологические изменения фолликулов щитовидной железы половозрелых крыс после хронической интоксикации парами толуола свидетельствуют о снижении функциональной активности органа. В фолликулах изменяется соотношение коллоида и эпителия. Максимум различий установлен в течение первой недели после завершения неблагоприятного воздействия – площадь коллоида увеличивается на 25,13 %, площадь эпителия уменьшается на 21,37 %, фолликулярно-коллоидный индекс снижается на 36,88 %. Сила влияния интоксикации толуолом на все показатели – выше 90 %. При ежедневном приеме эхинацеи пурпурной на фоне воздействия толуола усиливается рост фолликулярного эпителия и резорбция коллоида, от которых зависит фолликулярно-коллоидный индекс ( $r_{xy} = 0,93$  и  $r_{xy} = -0,92$  соответственно). Эффект препарата сохраняется в течение месяца после завершения экспериментальных воздействий – площадь коллоида снижается на 13,90 %, а фолликулярно-коллоидный индекс возрастает на 21,50 % в сравнении с группами крыс, не получавшими эхинацею при интоксикации парами толуола.

**Заключение.** Экспериментальное подтверждение эффективности применения эхинацеи при хроническом воздействии токсических поллютантов будет способствовать расширению ее использования в санитарно-профилактических целях, в комплексном лечении эндокринных заболеваний и для повышения стойкости, сопротивляемости и адаптации организма к действию чужеродных агентов, как при нарушениях в периферических эндокринных органах, так и в клеточных мембранах и структурных компонентах различных клеток организма.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, фолликул, толуол, эхинацея пурпурная.

**Образец цитирования:** Фомина К.А., Беров В.И. Морфологическая оценка фолликулов щитовидной железы половозрелых крыс после хронической интоксикации организма парами толуола и коррекции изменений эхинацеей пурпурной // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):72-82. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-72-82

Поступила в редакцию 11.04.2025  
Прошла рецензирование 30.04.2025  
Принята к публикации 06.05.2025

Автор, ответственный за переписку  
Фомина Ксения Александровна: ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. 291045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, 1г.  
E-mail: anatom.kf@mail.ru

Received 11.04.2025  
Revised 30.04.2025  
Accepted 06.05.2025

Corresponding author  
Ksenia A. Fomina: St. Luka Lugansk State Medical University, 1g, 50-years of Lugansk Defense block, Lugansk, 291045, Lugansk People's Republic.  
E-mail: anatom.kf@mail.ru

## Morphological assessment of thyroid follicles in mature rats after chronic intoxication with toluene vapors and correction of changes with *Echinacea purpurea*

K.A. Fomina, V.I. Berov

St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** The endocrine system is one of the first to react to changes in homeostasis, and the thyroid gland itself is a target for toxic substances, therefore, the study of its structural and functional organization under chronic inhalation exposure to toxic agents (in particular toluene) seems to be a topical issue for modern medicine. Of interest, as a therapeutic agent, is *Echinacea purpurea* which has been used for many years as an activator of adaptation mechanisms and a stimulant of the body's protective functions in order to increase cellular resistance under stress.

**A i m .** To study morphological changes in thyroid follicles of reproductive-aged rats after a 60-day intoxication with toluene and correction of changes with *Echinacea purpurea*, as well as to evaluate the dynamics and rate of their recovery 7, 15, 30 and 60 days after discontinuation of experimental exposure.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** An experimental study was performed on 120 mature male rats. The animals were divided into 4 groups: group 1 – intoxication with toluene vapors at a concentration of 500 mg/m<sup>3</sup> for 60 days; group 2 – control (intact animals); group 3 – toluene intoxication + *Echinacea purpurea* tincture at a dose of 200 mg/kg, intragastrically; group 4 – *Echinacea purpurea* tincture without toluene intoxication. Changes in the areas of follicles, colloid, follicular epithelium in the thyroid gland, as well as the follicular-colloid index were studied.

**R e s u l t s .** Morphological changes in thyroid follicles of mature rats after chronic intoxication with toluene vapors indicate a decrease in the functional activity of the organ. The colloid-epithelium ratio in the follicles changes. The maximum differences were revealed during the first week after discontinuation of toxic exposure: the colloid area increases by 25,13%, the epithelial area decreases by 21,37% and the follicular-colloid index – by 36,88%. The strength of the effect of toluene intoxication on all indicators is above 90%. In daily administration of *Echinacea purpurea* under toluene exposure, the growth of follicular epithelium and colloid resorption influencing the follicular-colloid index increases ( $r_{xy} = 0,93$  and  $r_{xy} = -0,92$ , respectively). The effect of the herbal preparation persists for a month after discontinuation of experimental exposure: the colloid area decreases by 13,90%, and the follicular-colloid index increases by 21,50% compared to groups of rats that did not receive *Echinacea purpurea* during intoxication with toluene vapors.

**C o n c l u s i o n .** The experimental study confirmed the effectiveness of *Echinacea purpurea* in chronic exposure to toxic pollutants, which will contribute to the expansion of its use for medical and preventive purposes, in the combined treatment of endocrine diseases, and as well as to increase the tolerance, resistance and adaptive potential of the body to exogenous agents, in disorders both in the peripheral endocrine organs and in cell membranes and structural components of different cells of the body.

**Keywords:** thyroid gland, follicle, toluene, *Echinacea purpurea*.

**Citation example:** Fomina K.A., Berov V.I. Morphological assessment of thyroid follicles in mature rats after chronic intoxication with toluene vapors and correction of changes with *Echinacea purpurea*. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):72-82. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-72-82

### ВВЕДЕНИЕ

Изучение морфологических особенностей органов и систем организма при влиянии на организм токсических факторов и выявление адаптационных реакций, направленных на снижение данных воздействий, является актуальным вопросом современной медицины [1]. Толуол, широко применяемый в военной, фармацевтической, косметической, топливной промышленности, а также при изготовлении лаков, красок, клеев, пластмассовых изделий, моющих средств, является веществом третьего класса

### INTRODUCTION

The study of morphological features of organs and systems of the body under toxic exposure and uncovering the adaptive reactions aimed at reducing these effects is a topical issue of modern medicine [1]. Toluene, widely used in the military, pharmaceutical, cosmetic, fuel industries, as well as in the manufacture of varnishes, paints, adhesives, plastic articles, detergents, is a substance belonging to hazard category III and is of interest for the study of its effects on the human body. Considering that the endocrine system is one of the first to react to changes



опасности и представляет интерес для исследования его воздействия на организм. Учитывая, что эндокринная система одна из первых реагирует на изменения гомеостаза, а непосредственно щитовидная железа является мишенью для токсических веществ, изучение ее структурно-функциональной организации при хроническом ингаляционном воздействии толуола в концентрации, превышающей предельно допустимую, с учетом срока реадaptации, прошедшего после завершения периода действия токсического фактора, представляется актуальным. В качестве корректирующего средства интерес представляет эхинацея пурпурная, которая на протяжении многих лет применяется в качестве активатора адаптационных механизмов и стимулятора защитных функций организма с целью повышения устойчивости клеток в условиях стресса [2].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить морфологические изменения фолликулов щитовидной железы крыс репродуктивного возраста после 60-дневной интоксикации организма толуолом и коррекции выявленных изменений настойкой эхинацеи пурпурной, а также оценить динамику и скорость их восстановления через 7, 15, 30 и 60 дней после прекращения воздействия изучаемых факторов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено на 120 половозрелых крысах-самцах, с исходной массой тела 130–150 г, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Животных разделили на 4 группы: группа Т1 подвергалась воздействию паров толуола в концентрации 500 мг/м<sup>3</sup> в течение 60 дней в режиме 5 дней в неделю с 8:00 до 13:00; группа К – контрольная (интактные животные, находившиеся в стандартных условиях вивария); группа Т1 + Еh – после воздействия паров толуола животные получали настойку эхинацеи пурпурной в дозе 200 мг/кг, внутривентрикулярно, 1 раз в сутки, в 14:00; группа Еh – животные получали в аналогичном режиме настойку эхинацеи без воздействия парами толуола. Через 60 дней животных выводили из эксперимента на первые, седьмые, пятнадцатые, тридцатые и шестидесятые сутки. Щитовидную железу извлекали вместе с трахеогортанным комплексом, проводили сепарацию долей, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и подвергали стандартной гистологической проводке. Гистологические срезы толщиной

in homeostasis, and the thyroid gland itself is a target for toxic substances, the study of its structural and functional organization under chronic toluene inhalation exposure in over the maximum permissible concentration, taking into account the readaptation period that has passed after discontinuation of toxic exposure, seems relevant. Of interest, as a therapeutic agent, is *Echinacea purpurea*, which has been used for many years as an activator of adaptation mechanisms and a stimulant of the body's protective functions in order to increase the resistance of cells under stress [2].

## AIM OF THE RESEARCH

To study morphological changes in thyroid follicles of reproductive-aged rats after a 60-day intoxication with toluene, and correction of the identified changes with *Echinacea purpurea* tincture, as well as to evaluate the dynamics and rate of the recovery 7, 15, 30 and 60 days after discontinuation of experimental exposure.

## MATERIALS AND METHODS

An experimental study was performed on 120 mature male rats with body weight of 130–150 g at baseline, in accordance with the “Rules for Carrying Out Work Involving the Use of Experimental Animals”. The animals were divided into 4 groups: group T1 was exposed to toluene vapors at a concentration of 500 mg/m<sup>3</sup> for 60 days, 5 days a week from 8:00 to 13:00 p.m.; group K – control (intact animals kept in standard vivarium conditions); group T1 + Eh – after exposure to toluene vapors, the animals received *Echinacea purpurea* tincture at a dose of 200 mg/kg, intragastrically, once a day, at 14:00 p.m.; group Eh – the animals received *Echinacea purpurea* tincture in a similar regimen without toluene exposure. After 60 days, the animals were removed from the experiment on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days. The thyroid gland was removed together with the trachea and larynx, the lobes were separated, fixed in 10% neutral formalin solution and a standard histological processing was carried out. Sections of 3–5 µm thickness, stained with hematoxylin and eosin, were photographed in magnification mode using a Plan 40x/0.65, ∞/0.17 lens, Zoom 162 max and saved in TIFF format. Using a calibration file, the images were converted to actual size. Then, the micrographs were loaded into the Master of Morphology, program for morphometric studies [3] and the areas (µm<sup>2</sup>) of follicles, colloid and follicular epithelium were determined in six fields of view from six sections of each organ. The follicular-colloid index was calcu-

3–5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, фотографировали в режиме увеличения с использованием объектива Plan 40x/0.65,  $\infty$ /0.17, Zoom 162 тах и сохраняли в формате TIFF. При помощи калибровочного файла изображения переводились в реальный размер. Далее микрофотографии загружали в компьютерную программу для морфометрических исследований Master of Morphology [3] и в шести полях зрения на шести срезах каждого органа определяли площади (мкм<sup>2</sup>) фолликулов, коллоида и фолликулярного эпителия. Фолликулярно-коллоидный индекс рассчитывали как отношение площади фолликулярного эпителия к площади коллоида.

Полученные цифровые данные обрабатывали в программе StatSoft Statistica v 10.0 с применением критериев Стьюдента и Пирсона. Статистически значимыми считали изменения с вероятностью ошибки менее 5 % ( $p < 0,05$ ). Силу влияния контролируемых факторов определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Цифровые значения изменений площадей фолликулов, коллоида, эпителия и фолликулярно-коллоидного индекса в группе контроля и в группах исследования приведены в табл. 1.

У контрольных животных площадь фолликула зависит от его составляющих – площади коллоида и площади эпителия. Все параметры равномерно увеличиваются по мере взросления животных. Фолликулярно-коллоидный индекс не зависит от изменений площади фолликулов и уменьшается с возрастом.

В группе Т1 площадь фолликулов практически равнозначна таковой в группе К, увеличиваясь с первых по шестидесятые сутки с  $2034,83 \pm 41,73$  до  $2561,84 \pm 84,90$  мкм<sup>2</sup>. При этом внутри фолликула изменяется соотношение коллоида и эпителия. Площадь коллоида за весь период наблюдения возрастает с  $1147,34 \pm 28,95$  до  $1374,01 \pm 59,95$  мкм<sup>2</sup>. Данный показатель был статистически значимо выше, чем в группе контроля, в первый месяц после завершения 60-дневного воздействия толуола. Наиболее выраженные изменения по площади коллоида зафиксированы в первую неделю реадaptации. На первые сутки они составили 25,13 %, а на седьмые сутки – 23,49 %; на пятнадцатые и тридцатые сутки произошло практически двукратное снижение – на 12,22 и 10,89 % соответственно. На шестидесятые сутки различия в группах Т1 и К были статистически незначимы. Площадь эпителия за весь период

lated as the ratio of the follicular epithelium area to the colloid area.

The digital data obtained were processed in StatSoft Statistica v 10.0 using Student's and Pearson's tests. Changes with an error probability of less than 5% ( $p < 0,05$ ) were considered statistically significant. The strength of influence of the factors studied was determined using the one-way analysis of variance (ANOVA) [4].

## RESULTS

The figures of changes in the areas of follicles, colloid, epithelium and the follicular-colloid index in the control group and in the experimental groups are given in Table 1.

In control animals, the follicle area depends on its components – the colloid area and the epithelium area. All the parameters increase uniformly as the animals grow older. The follicular-colloid index does not depend on changes in the follicle area and decreases with age.

In the T1 group, the follicle area was virtually equal to that in the K group, increasing from the 1<sup>st</sup> to the 60<sup>th</sup> day from  $2034,83 \pm 41,73$  to  $2561,84 \pm 84,90$   $\mu\text{m}^2$ . At the same time, the colloid-epithelium ratio inside the follicle changed. The colloid area increased from  $1147,34 \pm 28,95$  to  $1374,01 \pm 59,95$   $\mu\text{m}^2$  over the entire observation period. This parameter was statistically significantly higher than in the control group in the first month after discontinuation of a 60-day toluene exposure. The most pronounced changes in the colloid area were recorded in the first week of readaptation. On the 1<sup>st</sup> day they amounted to 25,13%, and on the 7<sup>th</sup> day – 23,49%; on the 15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days there was an almost two-fold decrease – by 12,22 and 10,89%, respectively. On the 60<sup>th</sup> day, the differences in the T1 and K groups were statistically insignificant. The epithelium area increased from  $887,49 \pm 19,15$  to  $1187,83 \pm 33,74$   $\mu\text{m}^2$  throughout the experiment, which was significantly less than in the control group throughout the experiment. The most pronounced changes were also recorded in the first week after discontinuation of toxic exposure. The difference for the epithelium area was 21,04 and 21,37% on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days, respectively; on the 15<sup>th</sup> day – 14.84%. On the 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days, the epithelium area remained decreased – by 9,70 and 8,34%, respectively (Fig. 1).

The follicular-colloid index was decreased throughout the experiment, also, with the maximum differences in the first week after discontinuation of intoxication. On the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days, it was  $0,77 \pm 0,02$  and  $0,75 \pm 0,02$ , respectively, which is 36,88 and 36,52% lower than in the control group. On the

**Таблица 1.** Изменение площадей фолликулов, коллоида, эпителия и фолликулярно-коллоидного индекса в группе контроля (К) и после 60-дневного воздействия парами толуола (Тl), эхинацеи (Еh) и толуола с эхинацеей (Тl + Еh) (М ± m)

**Table 1.** Changes in the areas of follicles, colloid, epithelium and the follicular-colloid index in the control group (K) and after 60 days of exposure to toluene (Tl), *Echinacea purpurea* (Eh) and toluene + *Echinacea purpurea* (Tl + Eh) (M ± m)

| Сроки (сутки)<br>Day                                                      | K (n = 30)      | Tl (n = 30)      | Eh (n = 30)      | Tl + Eh (n = 30)  |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|
| Площадь фолликула (мкм <sup>2</sup> ) / Follicle area (μm <sup>2</sup> )  |                 |                  |                  |                   |
| 1-e / 1 <sup>st</sup>                                                     | 2040,90 ± 36,25 | 2034,83 ± 41,73  | 2120,16 ± 24,34  | 2053,13 ± 16,66   |
| 7-e / 7 <sup>th</sup>                                                     | 2155,29 ± 28,32 | 2138,02 ± 37,26  | 2246,77 ± 42,82  | 2126,80 ± 30,05   |
| 15-e / 15 <sup>th</sup>                                                   | 2438,43 ± 26,75 | 2386,10 ± 25,50  | 2682,62 ± 48,24* | 2428,12 ± 35,68   |
| 30-e / 30 <sup>th</sup>                                                   | 2442,18 ± 21,06 | 2441,33 ± 49,17  | 2606,78 ± 59,57* | 2315,30 ± 44,35*  |
| 60-e / 60 <sup>th</sup>                                                   | 2653,24 ± 47,93 | 2561,84 ± 84,90  | 2759,02 ± 34,90  | 2519,78 ± 34,84*  |
| Площадь коллоида (мкм <sup>2</sup> ) / Colloid area (μm <sup>2</sup> )    |                 |                  |                  |                   |
| 1-e / 1 <sup>st</sup>                                                     | 916,92 ± 20,20  | 1147,34 ± 28,95* | 800,85 ± 26,37*  | 1057,31 ± 20,05** |
| 7-e / 7 <sup>th</sup>                                                     | 988,34 ± 29,71  | 1220,50 ± 31,92* | 877,47 ± 37,50*  | 1083,62 ± 21,18** |
| 15-e / 15 <sup>th</sup>                                                   | 1143,84 ± 26,50 | 1283,62 ± 21,18* | 1179,98 ± 33,12  | 1267,92 ± 15,29*  |
| 30-e / 30 <sup>th</sup>                                                   | 1145,98 ± 27,74 | 1270,82 ± 20,28* | 1204,16 ± 45,10  | 1094,14 ± 33,66#  |
| 60-e / 60 <sup>th</sup>                                                   | 1357,34 ± 52,55 | 1374,01 ± 59,95  | 1366,11 ± 21,70  | 1286,17 ± 32,21   |
| Площадь эпителия (мкм <sup>2</sup> ) / Epithelium area (μm <sup>2</sup> ) |                 |                  |                  |                   |
| 1-e / 1 <sup>st</sup>                                                     | 1123,98 ± 22,51 | 887,49 ± 19,15*  | 1319,31 ± 26,70* | 995,82 ± 23,26**  |
| 7-e / 7 <sup>th</sup>                                                     | 1166,95 ± 30,12 | 917,52 ± 13,02*  | 1369,29 ± 47,67* | 1043,18 ± 20,42** |
| 15-e / 15 <sup>th</sup>                                                   | 1294,59 ± 25,43 | 1102,49 ± 23,23* | 1502,64 ± 26,67* | 1160,20 ± 29,78*  |
| 30-e / 30 <sup>th</sup>                                                   | 1296,20 ± 22,72 | 1170,50 ± 37,55* | 1402,63 ± 28,53* | 1221,16 ± 11,89*  |
| 60-e / 60 <sup>th</sup>                                                   | 1295,90 ± 7,63  | 1187,83 ± 33,74* | 1392,91 ± 30,66* | 1233,62 ± 26,31*  |
| Фолликулярно-коллоидный индекс / Follicular-colloid index                 |                 |                  |                  |                   |
| 1-e / 1 <sup>st</sup>                                                     | 1,23 ± 0,03     | 0,77 ± 0,02*     | 1,66 ± 0,08*     | 0,94 ± 0,04**     |
| 7-e / 7 <sup>th</sup>                                                     | 1,19 ± 0,06     | 0,75 ± 0,02*     | 1,58 ± 0,11*     | 0,96 ± 0,03**     |
| 15-e / 15 <sup>th</sup>                                                   | 1,14 ± 0,04     | 0,86 ± 0,03*     | 1,28 ± 0,04*     | 0,92 ± 0,02*      |
| 30-e / 30 <sup>th</sup>                                                   | 1,14 ± 0,04     | 0,92 ± 0,03*     | 1,17 ± 0,04      | 1,12 ± 0,03#      |
| 60-e / 60 <sup>th</sup>                                                   | 0,96 ± 0,04     | 0,87 ± 0,03      | 1,02 ± 0,03      | 0,96 ± 0,04       |

\* Статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) при сравнении между группами Тl, Еh, Тl + Еh и К.

Changes are ( $p < 0,05$ ) statistically significant when compared between groups Tl, Eh, Tl + Eh and K.

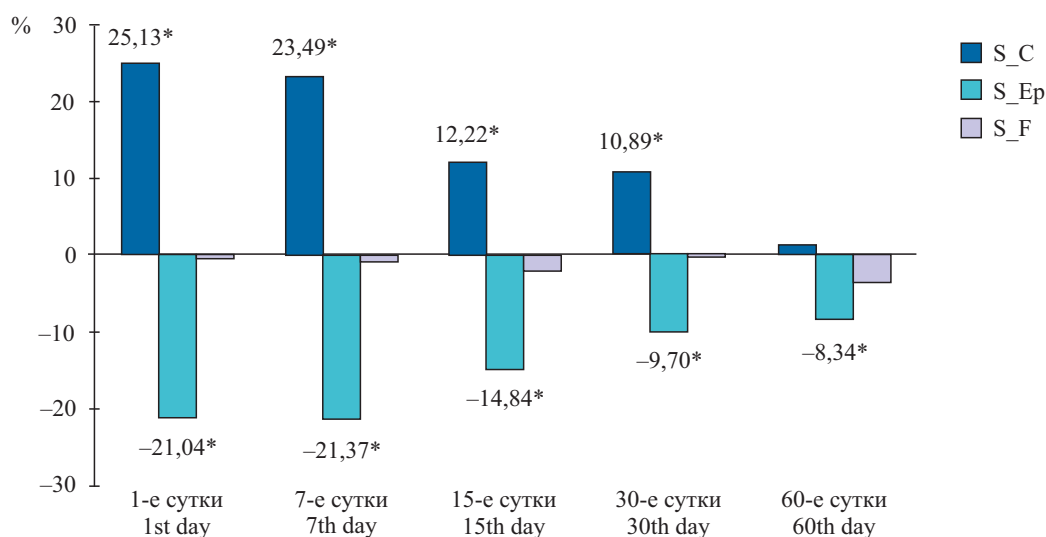
# Статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) при сравнении между группами Тl + Еh и Тl.

Changes are ( $p < 0,05$ ) statistically significant when compared between groups Tl + Eh and Tl.

наблюдения увеличивается с  $887,49 \pm 19,15$  до  $1187,83 \pm 33,74$  мкм<sup>2</sup>, что достоверно значительно меньше, чем в контрольной группе, в течение всего периода наблюдений. Наиболее выраженные изменения также зафиксированы в первую неделю после завершения неблагоприятного воздействия. Разница по показателю «площадь эпителия» составила 21,04 и 21,37 % на первые и седьмые сутки соответственно; на пятнадцатые сутки – 14,84 %. На тридцатые и шестидесятые сутки площадь эпителия остается сниженной – на 9,70 и 8,34 % соответственно (рис. 1).

Фолликулярно-коллоидный индекс был снижен в течение всего периода наблюдений, с максимумом различий также в первую неделю после завершения интоксикации. В первые и седьмые сутки он составил  $0,77 \pm 0,02$  и  $0,75 \pm 0,02$  соответственно, что на 36,88 и 36,52 % ниже, чем в

15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days of the experiment this parameter slightly increases – to  $0,86 \pm 0,03$  and  $0,92 \pm 0,03$ , respectively, but in comparison with the control group it remains decreased by 24,24 and 18,85%, respectively. On the 60th day the follicular-colloid index is  $0,87 \pm 0,03$ , which had no statistically significant differences in comparison with the control group. In the Tl group, the correlations between the parameters studied are similar to those in group K (Table 2). However, it should be noted that the relationship between the follicle area and the colloid area increases slightly and is  $r_{xy} = 0,92$ , and between the follicle area and the epithelium area decreases to  $r_{xy} = 0,79$ . There is also a moderate direct correlation between the colloid area and the epithelium area ( $r_{xy} = 0,48$ ). A negative correlation ( $r_{xy} = -0,61$ ), as in the control group, was revealed between the follicular-colloid index and the colloid area; a moderate



**Рис. 1.** Изменения (%) площадей коллоида (S\_C), эпителия (S\_Ep) и фолликулов (S\_F) после воздействия толуола в сравнении с группой контроля (\*статистически значимые различия по сравнению с группой контроля)  
**Fig. 1.** Changes (%) in the areas of colloid (S\_C), epithelium (S\_Ep) and follicles (S\_F) after toluene exposure compared to the control group (differences are statistically significant ( $p < 0,05$ ) when compared to the control group)

группе контроля. На пятнадцатые и тридцатые сутки наблюдений данный показатель несколько возрастает – до  $0,86 \pm 0,03$  и  $0,92 \pm 0,03$ , но в сравнении с контролем остается сниженным на 24,24 и 18,85 % соответственно. На шестидесятые сутки фолликулярно-коллоидный индекс равен  $0,87 \pm 0,03$ , что статистически значимо не отличается от группы контроля. В группе Т1 корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами аналогичны таковым в группе К (табл. 2). Однако необходимо отметить, что между площадью фолликула и площадью коллоида взаимосвязь несколько возрастает и составляет  $r_{xy} = 0,92$ , а между площадью фолликула и площадью эпителия снижается до  $r_{xy} = 0,79$ . Между площадью коллоида и площадью эпителия также присутствует умеренная прямая взаимосвязь ( $r_{xy} = 0,48$ ). Выявлена отрицательная связь ( $r_{xy} = -0,61$ ), как и в группе контроля, между фолликулярно-коллоидным индексом и площадью коллоида, умеренная положительная связь ( $r_{xy} = 0,40$ ) – между фолликулярно-коллоидным индексом и площадью эпителия и отрицательная связь ( $r_{xy} = -0,24$ ) – между фолликулярно-коллоидным индексом и площадью фолликула. Полученные данные подтверждают результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния хронической интоксикации толуолом на исследуемые параметры (табл. 3). Установлена высокая сила влияния толуола на изменения площади коллоида (91,45 %), эпителия (94,06 %) и фолликулярно-коллоидного индекса (97,87 %) (табл. 3).

positive correlation ( $r_{xy} = 0,40$ ) – between the follicular-colloid index and the epithelium area, and a negative correlation ( $r_{xy} = -0,24$ ) between the follicular-colloid index and the follicle area. The data obtained confirm the results of the one-way ANOVA of the effect of chronic toluene intoxication on the studied parameters (Table 3). A strong influence of toluene on changes in the areas of colloid (91,45%), epithelium (94,06%) and the follicular-colloid index (97,87%) was found (Table 3).

Changes in the Eh group are presented in our previous paper [2]. In the T1 + Eh group, the follicle area increases from the 1<sup>st</sup> to the 60<sup>th</sup> day from  $2053,13 \pm 16,66$  to  $2519,78 \pm 34,84 \mu\text{m}^2$  (Table 1). When compared with the K group, statistically significant differences were recorded only on the 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days: this parameter was 5,20 and 5,03% lower, respectively, than in the control group. When comparing this parameter between the T1 + Eh and T1 groups, statistically significant differences were not found. Throughout the experiment, the colloid area increases from  $1057,31 \pm 20,05$  to  $1286,17 \pm 32,21 \mu\text{m}^2$ . In comparison with the control group, this parameter was statistically significantly higher on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days of the experiment – by 15,31, 9,64 and 10,85%, respectively. At the same time, in comparison with the groups that did not receive *Echinacea purpurea*, a decrease in this parameter is noted. Statistically significant differences were revealed on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days – by 7,85, 11,22 and 13,90%, respectively. The epithelium area from the 1<sup>st</sup> to the 60<sup>th</sup> days increases from  $995,82 \pm 23,26$  to  $1233,62 \pm 26,31 \mu\text{m}^2$ . The data obtained are lower than the control group



**Таблица 2.** Корреляционные связи между параметрами в группе контроля и экспериментальных группах  
**Table 2.** Correlations between parameters in the control and experimental groups

| Контроль / Control                   |              |             |       |     | Толуол / Toluene                                        |              |             |       |     |
|--------------------------------------|--------------|-------------|-------|-----|---------------------------------------------------------|--------------|-------------|-------|-----|
| K                                    | S_C          | S_Ep        | S_F   | FCI | Tl                                                      | S_C          | S_Ep        | S_F   | FCI |
| S_C                                  | 1            |             |       |     | S_C                                                     | 1            |             |       |     |
| S_Ep                                 | 0,44         | 1           |       |     | S_Ep                                                    | 0,48         | 1           |       |     |
| S_F                                  | <b>0,83</b>  | <b>0,87</b> | 1     |     | S_F                                                     | <b>0,92</b>  | <b>0,79</b> | 1     |     |
| FCI                                  | -0,59        | 0,47        | -0,04 | 1   | FCI                                                     | -0,61        | 0,40        | -0,24 | 1   |
| Эхинацея / <i>Echinacea purpurea</i> |              |             |       |     | Толуол + эхинацея / Toluene + <i>Echinacea purpurea</i> |              |             |       |     |
| Eh                                   | S_C          | S_Ep        | S_F   | FCI | Tl + Eh                                                 | S_C          | S_Ep        | S_F   | FCI |
| S_C                                  | 1            |             |       |     | S_C                                                     | 1            |             |       |     |
| S_Ep                                 | -0,58        | 1           |       |     | S_Ep                                                    | <b>-0,71</b> | 1           |       |     |
| S_F                                  | 0,45         | 0,47        | 1     |     | S_F                                                     | 0,21         | 0,54        | 1     |     |
| FKI                                  | <b>-0,93</b> | <b>0,84</b> | -0,08 | 1   | FKI                                                     | <b>-0,92</b> | <b>0,93</b> | 0,20  | 1   |

П р и м е ч а н и е . К – группа контроля; S\_C – площадь коллоида; S\_Ep – площадь эпителия; S\_F – площадь фолликула; FCI – фолликулярно-коллоидный индекс; Eh – эхинацея.

N o t e . K – control group; S\_C – colloid area; S\_Ep – epithelial area; S\_F – follicle area; FCI – follicular-colloid index; Eh – *Echinacea purpurea*.

Изменения в группе Eh представлены в нашей предыдущей работе [2]. В группе Tl + Eh площадь фолликулов увеличивается с первых по шестидесятые сутки с  $2053,13 \pm 16,66$  до  $2519,78 \pm 34,84$  мкм<sup>2</sup> (см. табл. 1). При сравнении с группой К статистически значимые различия были зафиксированы только на тридцатые и шестидесятые сутки – на 5,20 и 5,03 % соответственно данный показатель был ниже, чем в группе контроля. При сравнении данного пока-

values on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days – by 11,40, 10,61 and 10,38%, respectively. On the 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> days, the extent of changes decreases to 5,79 and 4,81%, respectively. Compared with the Tl group, this parameter was higher throughout the experiment, especially on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days – by 12,21 and 13,70%, respectively. The follicular-colloid index changes similarly to the previous parameter. On the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> days, this parameter is  $0,94 \pm 0,04$ ,  $0,96 \pm 0,03$  and  $0,92 \pm 0,02$ , respectively, which is lower than in the control group

**Таблица 3.** Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния хронической интоксикации толуолом на исследуемые параметры  
**Table 3.** Results of the one-way ANOVA of the effect of chronic toluene intoxication on the studied parameters

| Показатель / Parameter | F       | F <sub>крит</sub> / F <sub>crit</sub> | h             | h <sup>2</sup> ± m <sub>h</sub> <sup>2</sup> |
|------------------------|---------|---------------------------------------|---------------|----------------------------------------------|
| S_C_Tl                 | 51,12*  | 4,96                                  | <b>0,9145</b> | 0,836 ± 0,164                                |
| S_C_Eh                 | 14,65*  | 4,96                                  | <b>0,7709</b> | 0,594 ± 0,041                                |
| S_K_Tl + Eh            | 7,84*   | 4,96                                  | <b>0,6629</b> | 0,439 ± 0,056                                |
| S_Ep_Tl                | 76,84*  | 4,96                                  | <b>0,9406</b> | 0,885 ± 0,011                                |
| S_Ep_Eh                | 37,54*  | 4,96                                  | <b>0,8886</b> | 0,789 ± 0,021                                |
| S_Ep_Tl + Eh           | 15,52*  | 4,96                                  | <b>0,7798</b> | 0,608 ± 0,039                                |
| S_F_Tl                 | 0,014   | 4,96                                  | 0,0380        | 0,001 ± 0,099                                |
| S_F_Eh                 | 3,95    | 4,96                                  | 0,5323        | 0,283 ± 0,072                                |
| S_F_Tl + Eh            | 0,019   | 4,96                                  | 0,1397        | 0,019 ± 0,098                                |
| FCI_Tl                 | 226,88* | 4,96                                  | <b>0,9787</b> | 0,958 ± 0,004                                |
| FCI_Eh                 | 29,37*  | 4,96                                  | <b>0,8637</b> | 0,746 ± 0,025                                |
| FCI_Tl + Eh            | 19,70*  | 4,96                                  | <b>0,8144</b> | 0,663 ± 0,033                                |

П р и м е ч а н и я . F – отношение дисперсий; F<sub>крит</sub> – табличное значение; h – корреляционное отношение; h<sup>2</sup> ± m<sub>h</sub><sup>2</sup> – квадрат корреляционного отношения и его средняя ошибка; S\_C – площадь коллоида; S\_Ep – площадь эпителия; S\_F – площадь фолликула; FCI – фолликулярно-коллоидный индекс; Tl – группа толуола; Eh – группа эхинацеи.

\* Статистическая значимость различий между F и F<sub>крит</sub>.

N o t e . F – variance ratio; F<sub>crit</sub> – critical value; h – correlation ratio; h<sup>2</sup> ± m<sub>h</sub><sup>2</sup> – square of the correlation ratio and its mean error; S\_C – colloid area; S\_Ep – epithelial area; S\_F – follicle area; FCI – follicular-colloid index; Tl – toluene group; Eh – *Echinacea purpurea* group.

\* Statistical significance of differences between F and F<sub>crit</sub>.

зателя между группами Tl + Eh и Tl статистически значимых различий зафиксировано не было. Площадь коллоида за весь период наблюдения возрастает с  $1057,31 \pm 20,05$  до  $1286,17 \pm 32,21$  мкм<sup>2</sup>. В сравнении с контролем данный показатель статистически значимо был выше на первые, седьмые и пятнадцатые сутки эксперимента – на 15,31, 9,64 и 10,85 % соответственно. При этом, в сравнении с группами, не получавшими эхинацею, отмечается снижение данного параметра. Статистически значимые различия установлены на первые, седьмые и тридцатые сутки – на 7,85, 11,22 и 13,90 % соответственно. Площадь эпителия с первых по шестидесятые сутки возрастает с  $995,82 \pm 23,26$  до  $1233,62 \pm 26,31$  мкм<sup>2</sup>. Полученные данные ниже значений контрольной группы на первые, седьмые и пятнадцатые сутки – на 11,40, 10,61 и 10,38 % соответственно. На тридцатые и шестидесятые сутки выраженность изменений уменьшается до 5,79 и 4,81 % соответственно. В сравнении с группой Tl данный показатель был выше в течение всего периода наблюдения, особенно на первые и седьмые сутки – на 12,21 и 13,70 % соответственно. Фолликулярно-коллоидный индекс изменяется аналогично предыдущему параметру. На первые, седьмые и пятнадцатые сутки данный показатель составляет  $0,94 \pm 0,04$ ,  $0,96 \pm 0,03$  и  $0,92 \pm 0,02$  соответственно, что ниже, чем в группе контроля, на 23,04, 18,78 и 19,39 % соответственно. На тридцатые и шестидесятые сутки значения этого показателя приближаются к контрольным. При сравнении фолликулярно-коллоидного индекса в группах Tl + Eh и Tl отмечается его повышение в течение всего периода наблюдения. Статистически значимые изменения отмечены на первые, седьмые и тридцатые сутки – на 21,93, 27,94 и 21,50 % соответственно. В группе Tl + Eh корреляционные связи между исследуемыми параметрами аналогичны таковым в группе Eh (см. табл. 2). Сильная отрицательная связь установлена между фолликулярно-коллоидным индексом и площадью коллоида ( $r_{xy} = -0,92$ ), а сильная положительная связь – между фолликулярно-коллоидным индексом и площадью эпителия ( $r_{xy} = 0,93$ ). И усиливается отрицательная связь между площадью коллоида и площадью эпителия ( $r_{xy} = -0,71$ ). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что одновременное воздействие толуола и эхинацеи влияет на изменения площади коллоида (на 66,29 %), эпителия (на 77,98 %) и фолликулярно-коллоидного индекса (на 81,44 %) (см. табл. 3).

by 23.04, 18,78 and 19,39%, respectively. On the 30th and 60th days, the values of this indicator approach the control ones. When comparing the follicular-colloid index in the Tl + Eh and Tl groups, its increase is noted throughout the experiment. Statistically significant changes are revealed on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> days – by 21,93, 27,94 and 21,50%, respectively. In the Tl + Eh group, the correlations between the parameters are similar to those in the Eh group (Table 2). A strong negative correlation was found between the follicular-colloid index and the colloid area ( $r_{xy} = -0,92$ ), and a strong positive correlation – between the follicular-colloid index and the epithelium area ( $r_{xy} = 0,93$ ). And a negative correlation between the colloid area and the epithelium area strengthens ( $r_{xy} = -0,71$ ). The one-way ANOVA showed that the simultaneous toluene and *Echinacea purpurea* exposure affects the changes in the colloid area (by 66,29%), epithelium area (by 77,98%) and the follicular-colloid index (by 81,44%) (Table 3).

## DISCUSSION

The results obtained during our study confirm and complete the previously presented data on the qualitative and quantitative structural changes in the thyroid gland in rats after a 60-day toluene intoxication [5]. The changes revealed indicate a decrease in functional activity of the thyroid gland, which is associated with adverse effects caused by epoxy resins, which were composed of toluene since their metabolites trigger a chain of free-radical processes and launch the development of oxidative stress, leading to damage to cellular structures [6]. According to Morozov and Luzin [7], toxic factors enhance lipid peroxidation, free radical formation and activate the expression of apoptosis-related genes. Maximum changes are observed by the end of the second month of intoxication, which is comparable with the results after a 60-day exposure to other toxicants, such as epichlorohydrin [6] and sodium benzoate [7]. At the same time, according to [8], after discontinuation of toxicant exposure, thyrocytes are able to recover their morphofunctional state partially or completely, which is confirmed by the results of the present study. Previously, it was shown that *Echinacea purpurea* stimulates secretory function of the thyroid gland without structural disorganization and cell damage [2]. We found that for such a parameter as the follicle area, in rats from the *Echinacea purpurea* + toluene exposure group, compared with animals that did not receive *Echinacea purpurea*, differences were insignificant throughout the experiment. Apparently, this is due to the fact that the herbal preparation stimulates the growth of follicu-

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в данной работе результаты подтверждают и дополняют представленные ранее данные о качественных и количественных структурных преобразованиях щитовидной железы крыс после 60-дневной интоксикации толуолом [5]. Выявленные изменения свидетельствуют о снижении функциональной активности щитовидной железы, что связано с повреждающим действием эпоксидных смол, в состав которых входит толуол, так как продукты их метаболизма активируют цепь свободнорадикальных процессов и потенцируют развитие оксидативного стресса, приводящего к повреждениям клеточных структур [6]. По данным В.Н. Морозова и В.И. Лузина [7] токсические факторы усиливают перекисное окисление липидов, образование свободных радикалов и активируют экспрессию генов, ответственных за процессы апоптоза. Максимальные сдвиги наблюдаются к концу второго месяца интоксикации, что сопоставимо с результатами, полученными после 60-суточного воздействия и других токсических факторов, таких как эпихлоргидрин [6] и бензоат натрия [7]. При этом, по данным [8], после отмены действия токсического фактора тироциты способны восстанавливать свое морфофункциональное состояние частично или полностью, что подтверждают результаты настоящего исследования. Ранее было установлено, что эхинацея стимулирует синтетическую активность щитовидной железы без нарушения ее структурной организации и повреждения клеток [2]. В данной работе мы выявили, что в отношении такого показателя, как площадь фолликулов, у крыс, которым вводили эхинацею на фоне воздействия толуола, в сравнении с животными, не получавшими корректор, различия были недостоверными в течение всего периода наблюдения. Видимо, это связано с тем, что препарат стимулирует рост фолликулярного эпителия и усиливает резорбцию коллоида, о чем свидетельствуют статистически значимое увеличение площади эпителия и уменьшение площади коллоида. За счет этих взаимосвязанных процессов общая площадь фолликулов остается постоянной. Изменения сохраняются в течение первого месяца после завершения экспериментальных воздействий, а к концу второго месяца все показатели приближаются к контрольным значениям, что может свидетельствовать о стабилизации изучаемых структур, восстановлении функции тироцитов и гормонального баланса. Эхинацея пурпурная обладает протекторным дей-

lar epithelium and enhances colloid resorption, as evidenced by a statistically significant increase in the epithelium area and a decrease in the colloid area. Because of these interrelated processes, the total follicle area remains constant. The changes persist for the first month after discontinuation of experimental exposure, and by the end of the second month, all parameters approach the control values, which may indicate stabilization of the structures studied, recovery of thyrocyte function and hormonal balance. *Echinacea purpurea* has a protective effect and ameliorates endocrine changes in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis induced by chronic inhalation exposure to epoxy resins [9]. Histomorphometric evaluation of thyroid follicles will allow predicting the risks of developing endocrine disorders and complications during recovery after long-term exposure to toxic agents emitted into the air [10].

## CONCLUSION

Morphological changes in thyroid follicles of mature rats after chronic intoxication with toluene vapors at a concentration of 500 mg/m<sup>3</sup> indicate a decrease in the functional activity of the organ. The colloid-epithelium ratio in the follicles changes. The maximum differences were revealed during the first week after discontinuation of toxic exposure – the colloid area increases by 25,13%, the epithelium area decreases by 21,37%, the follicular-colloid index decreases by 36,88%. The strength of the effect of toluene on all parameters is above 90%. In daily administration of *Echinacea purpurea* at a dose of 200 mg/kg amid toluene exposure, the growth of follicular epithelium and colloid resorption, influencing the follicular-colloid index, enhances ( $r_{xy} = 0,93$  and  $r_{yx} = -0,92$ , respectively). The effect of the herbal preparation persists for a month after discontinuation of experimental exposure – the colloid area decreases by 13,90%, and the follicular-colloid index increases by 21,50% compared to groups of rats that did not receive *Echinacea purpurea* tincture during toluene intoxication.

Thus, experimental evidence of the effectiveness of *Echinacea purpurea* administration in chronic toxic pollutant exposure will contribute to the expansion of its use for medical and preventive purposes, in the combined treatment of endocrine diseases and to increase the tolerance, resistance and adaptive potential of the body to the action of exogenous agents, in disorders both in the peripheral endocrine organs and in cell membranes and structural components of different cells of the body.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

ствием и нормализует эндокринные изменения по гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, индуцированные хроническим ингаляционным воздействием эпоксидных смол [9]. Гистоморфометрическое исследование фолликулов щитовидной железы позволит спрогнозировать риски развития эндокринных нарушений и осложнений в процессе восстановления организма после длительных воздействий токсикоагентов, выбрасываемых в воздушную среду [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологические изменения фолликулов щитовидной железы половозрелых крыс после хронической интоксикации парами толуола в концентрации 500 мг/м<sup>3</sup> свидетельствуют о снижении функциональной активности органа. В фолликулах изменяется соотношение коллоида и эпителия. Максимум различий установлен в течение первой недели после завершения неблагоприятного воздействия – площадь коллоида увеличивается на 25,13 %, площадь эпителия уменьшается на 21,37 %, фолликулярно-коллоидный индекс снижается на 36,88 %. Сила влияния толуола на все показатели – выше 90 %. При ежедневном приеме на фоне воздействия

толуола эхинацей пурпурной в дозе 200 мг/кг усиливается рост фолликулярного эпителия и резорбция коллоида, от которых зависит фолликулярно-коллоидный индекс ( $r_{xy} = 0,93$  и  $r_{xy} = -0,92$  соответственно). Эффект препарата сохраняется в течение месяца после завершения экспериментальных воздействий – площадь коллоида снижается на 13,90 %, а фолликулярно-коллоидный индекс возрастает на 21,50 % в сравнении с группами крыс, не получавшими корректор при интоксикации парами толуола.

Таким образом, экспериментальное подтверждение эффективности применения эхинацей при хроническом воздействии токсических поллютантов будет способствовать расширению ее использования в санитарно-профилактических целях, в комплексном лечении эндокринных заболеваний и для повышения стойкости, сопротивляемости и адаптации организма к действию чужеродных агентов, как при нарушениях в периферических эндокринных органах, так и в клеточных мембранах и структурных компонентах различных клеток организма.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елясин П.А., Залавина С.В., Машак А.Н., Скальный А.В. Морфологическая оценка особенностей печени, тонкой кишки и мезентериального лимфатического узла у крыс при хронической интоксикации ацетатом свинца // Сибирский медицинский вестник. 2019;1:48-53.
2. Беров В.И., Фомина К.А. Структурно-функциональные изменения фолликулов щитовидной железы при длительном употреблении эхинацей пурпурной // Медицинская наука без границ: материалы Международного молодежного форума. Ставрополь: СтГМУ, 2024. С. 38–39.
3. Овчаренко В.В., Маврич В.В. Компьютерная программа для морфометрических исследований «Master of Morphology». Свидетельство о регистрации авторского права № 9604, дата регистрации 19.03.2004.
4. Фомина К.А., Воробьев М.А., Воробьева Т.В., Захаров А.А. Использование статистических методов при изучении влияния антиоксидантных препаратов на морфологическое строение гипофиза белых крыс // Український морфологічний альманах. 2011;9(1):139-141.
5. Фомина К.А., Беров В.И. Качественные и количественные структурные преобразования щитовидной железы крыс после 60-дневной интоксикации их организма толуолом // Медицинский вестник Башкортостана. 2024;19(4(112)): 33-37.
6. Фомина К.А. Морфогенез щитовидной железы крыс после коррекции тиотриазолином двухме-

## REFERENCES

1. Elyasin P.A., Zalavina S.V., Mashak A.N., Skalny A.V. Morphological evaluation of the features of liver, small intestine and mesenteric lymph node in rats with chronic intoxication with lead acetate. *Sibirskij Medicinskij Vestnik*. 2019;1:48-53. (In Russ.)
2. Berov V.I., Fomina K.A. (2024). Structural and functional changes in thyroid follicles with long-term use of Echinacea purpurea. In *Medical Science Without Borders: Proceedings of the International Youth Forum*. Stavropol. P. 38–39. (In Russ.)
3. Ovcharenko V.V., Mavrich V.V. Computer program for morphometric study "Master of Morphology". Copyright Certificate No. 9604, Registration Date 19.03.2004. (In Ukrain.)
4. Fomina K.A., Vorob'ev M.A., Vorob'eva T.V., Zakharov A.A. Using of statistical methods for the study the effect of influence of antioxidants on the morphological structure of the hypophysis of albino rats. *Ukrainian Morphology Almanac*. 2011;9(1):139-141.
5. Fomina K.A., Berov V.I. Qualitative and quantitative structural transformations of the thyroid gland of rats after 60 days of intoxication with toluene. *Bashkortostan Medical Journal*. 2024;19(4(112)):33-37. (In Russ.)
6. Fomina K.A. Thyroid morphogenesis in rats after thiotriazoline correction of two-month exposure to epichlorohydrin in different age periods. *University Proceedings. Volga Region. Medical Sciences*. 2022; 4(64):74-83. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-4-8. (In Russ.)



- сячного воздействия эпихлоргидрина в различные возрастные периоды // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022; 4(64):74-83. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-4-8.
7. Морозов В.Н., Лузин В.И. Морфологические изменения фолликулов щитовидной железы крыс после 60-ти суточного воздействия бензоата натрия и моделирования перелома большеберцовых костей // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2023;13(3):35-43. DOI: 10.29039/2224-6444-2023-13-3-35-43.
  8. Морозов В.Н., Лузин В.И. Влияние 60-ти суточного введения тартразина на гистологическое строение и морфометрические параметры щитовидной железы крыс // Вестник новых медицинских технологий. 2023;17(5):125-132. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-5-3-4.
  9. Фомина К.А., Захаров А.А. Протекторное действие эхинацеи пурпурной при нарушениях гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, индуцированных эпихлоргидрином // Дни науки – 2012: материалы VIII Международной научно-практической конференции. Прага, 2012. Т. 69. С. 28–29.
  10. Торба А.В., Фомина К.А., Беров В.И. Методология исследования морфогенеза щитовидной железы в экспериментальной морфологии // Доказательность морфологических исследований в медицине: материалы Международной научно-практической конференции. Уфа: БГМУ, 2024. С. 100–106.
  7. Morozov V.N., Luzin V.I. Morphological changes of the thyroid gland follicles in rats after a 60-day exposure to sodium benzoate and modeling of tibia fracture. *Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2023;13(3):35-43. DOI: 10.29039/2224-6444-2023-13-3-35-43. (In Russ.)
  8. Morozov V.N., Luzin V.I. Influence of 60-days tartrazine administration of thyroid gland histology and morphometric parameters in rats. *Journal of New Medical Technologies*. 2023;17(5):125-132. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-5-3-4. (In Russ.)
  9. Fomina K.A., Zakharov A.A. (2012). Protective effect of Echinacea purpurea in epichlorohydrin-induced disorders in the hypothalamic-pituitary-thyroid system. In *Science Days 2012: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference*. Praha. Vol. 69. P. 28–29. (In Russ.)
  10. Torba A.V., Fomina K.A., Berov V.I. (2024). Methodology of studying thyroid gland morphogenesis in experimental morphology. In *Evidence of Morphological Research in Medicine: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*. Ufa. P. 100–106. (In Russ.)

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Фомина Ксения Александровна** – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия. ORCID: 0000-0001-5086-4104.

**Беров Вячеслав Иванович** – соискатель кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России, Луганск, Россия.

## ABOUT THE AUTHORS

**Ksenia A. Fomina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia. ORCID: 0000-0001-5086-4104.

**Vyacheslav I. Berov** – Degree Candidate, Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, St. Luka Lugansk State Medical University, Lugansk, Russia.

## CD117-позитивный рак яичника: обзор литературы

Д.В. Буланов, А.М. Соловьева

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

**В в е д е н и е .** Рак яичника – одна из самых агрессивных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, отличающаяся высокой смертностью и сложностью раннего выявления. На начальных стадиях рак яичника, как правило, протекает бессимптомно, что затрудняет его диагностику до момента, когда заболевание достигает продвинутых клинических стадий.

**Ц е л ь .** Продемонстрировать клинико-морфологические и прогностические особенности рака яичника с иммуногистохимической экспрессией CD117.

**М а т е р и а л ы и м е т о д ы .** Проведен анализ различных литературных источников, рассматривающих проблему рака яичника, ассоциированного с экспрессией CD117. Для поиска литературы использованы базы данных PubMed, Scopus, Research Square и Web of Science. В обзор включены статьи, опубликованные с 2021 по 2024 годы.

**Р е з у л ь т а т ы .** Анализ данных научной литературы подтвердил значимость высокого уровня экспрессии CD117 в опухолевых клетках в сочетании с другими иммуногистохимическими маркерами, характерными для серозного рака яичника высокой степени злокачественности (SOX2, COT4 и NANOG). Активация CD117 при раке яичников приводит к активации нисходящих сигнальных путей, с вовлечением генов: *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt* и *Notch*, в результате которой формируются популяции раковых стволовых клеток, обуславливая высокий агрессивный биологический потенциал опухоли.

**З а к л ю ч е н и е .** Высокая экспрессия CD117 связана с неблагоприятным прогнозом, более агрессивным течением заболевания и склонностью к метастазированию.

**Ключевые слова:** рак яичника, CD117 (c-kit), раковые стволовые клетки (РСК), диагностика и прогноз, иммуногистохимическое исследование.

**Образец цитирования:** Буланов Д.В., Соловьева А.М. CD117-позитивный рак яичника: обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):83-96. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-83-96

## CD117-positive ovarian cancer: a literature review

D.V. Bulanov, A.M. Soloveva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**I n t r o d u c t i o n .** Ovarian cancer is one of the most aggressive malignant tumors of the female reproductive system, characterized by high mortality and difficulty in early detection. At the early stages, ovarian cancer is usually asymptomatic, which complicates its diagnosis until the disease reaches advanced clinical stages.

**A i m .** To demonstrate the clinical, morphological and prognostic features of ovarian cancer with CD117 expression.

**M a t e r i a l s a n d m e t h o d s .** An analysis of various literature sources considering the problem of ovarian cancer associated with CD117 expression was performed. PubMed, Scopus, Research Square and Web of Science databases were used to search for literature. The review includes articles published from 2021 to 2024.

Поступила в редакцию 20.11.2024  
Прошла рецензирование 28.02.2025  
Принята к публикации 11.03.2025

Автор, ответственный за переписку  
Соловьева Анна Михайловна: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Минздрава России. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.  
E-mail: annasolo2@yandex.ru

Received 20.11.2024  
Revised 28.02.2025  
Accepted 11.03.2025

Corresponding author  
Anna M. Soloveva: Pirogov Russian National Research Medical University,  
bld. 6, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia.  
E-mail: annasolo2@yandex.ru

**Results.** The analysis of the literature data confirmed the presence of high CD117 expression in tumor cells in combination with other immunohistochemical markers characteristic of high-grade serous ovarian cancer (SOX2, COT4, and NANOG). CD117 activation in ovarian cancer leads to activation of downstream signaling pathways involving the genes: *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt*, and *Notch*, resulting in the formation of cancer stem cell populations, which determines high aggressiveness of the tumor.

**Conclusion.** High expression of CD117 is associated with poor prognosis, more aggressive disease progression and tendency to metastasizing.

**Keywords:** ovarian cancer, CD117 (c-kit), cancer stem cells (CSC), diagnosis and prognosis, immunohistochemical study.

**Citation example:** Bulanov D.V., Soloveva A.M. CD117-positive ovarian cancer: a literature review. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):83-96. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-83-96

## ВВЕДЕНИЕ

Рак яичника представляет собой сложную и гетерогенную группу злокачественных новообразований, в основе которой лежит разнообразие гистогенеза опухолевых клеток. Это многообразие обуславливает особенности канцерогенеза, иммунофенотип опухоли, молекулярные подтипы, а также особенности прогрессирования и метастазирования, что определяет клинический прогноз пациентов с данным злокачественным новообразованием [1]. Свыше 90 % опухолей яичников формируются из эпителиальных клеток, около 5–6 % – из стромальных клеток полового тяжа и менее 3 % – из зародышевых клеток [2]. Эпителиальные (серозные) раки яичников классифицируются на две основные группы: серозные карциномы низкой степени злокачественности (Low-grade), отличающиеся генетической устойчивостью, и серозные карциномы высокой степени злокачественности (High-grade), которые характеризуются генетической нестабильностью [3].

Среди всех эпителиальных опухолей выделяют пять ключевых гистологических подтипов:

1. Серозная карцинома высокой степени злокачественности – самая распространенная форма, составляющая 70 % всех случаев.
2. Серозная карцинома низкой степени злокачественности – около 5 %.
3. Эндометриоидная карцинома – 10 %.
4. Светлоклеточная карцинома – 6–10 %.
5. Муцинозная карцинома – 3–4 %.

Международные исследования последних лет показывают, что серозная карцинома высокой степени злокачественности может происходить из фаллопиевых труб, а также из поверхностного эпителия яичников [4–6]. Эти опухоли склонны к агрессивному росту, быстрому распростране-

## INTRODUCTION

Ovarian cancer is a complex and heterogeneous group of malignant neoplasms, which is based on the diversity of tumor cell histogenesis. This diversity underlies the features of carcinogenesis, tumor immunophenotype, molecular subtypes, as well as features of progression and metastasis, which determines clinical prognosis in patients with this malignant neoplasm [1]. Over 90% of ovarian tumors are formed from epithelial cells, about 5–6% – from sex cord stromal cells, and less than 3% – from germ cells [2]. Epithelial (serous) ovarian cancers are classified into two main groups: low-grade serous carcinomas, which are characterized by genetic stability, and high-grade serous carcinomas, which are characterized by genetic instability [3].

Among all epithelial tumors, there are the five key histological subtypes:

1. High-grade serous carcinoma is the most common form, accounting for 70% of all cases.
2. Low-grade serous carcinoma – about 5%.
3. Endometrioid carcinoma – 10%.
4. Clear cell carcinoma – 6–10%.
5. Mucinous carcinoma – 3–4%.

Recent international studies have shown that high-grade serous carcinoma can originate from the fallopian tubes, as well as from the ovarian surface epithelium [4–6]. These tumors are prone to aggressive growth, rapidly spread to the omentum and mesentery, and often cause ascites [2, 3]. Low-grade serous carcinomas predominantly originate from the fallopian tubes, while clear cell and endometrioid carcinomas – from endometrioid sites.

Epithelial ovarian tumors are divided into two types based on molecular characteristics:

- Type I cancer (endometrioid, clear cell, mucinous and low-grade serous cancer) – rarely associated with a *TP53* gene mutation. Such tumors are

нию на сальник и брыжейку и часто вызывают асцит [2, 3]. Низкодифференцированные серозные карциномы возникают преимущественно из фаллопиевых труб, а светлоклеточные и эндометриоидные карциномы – из эндометриоидных очагов.

Эпителиальные опухоли яичников по молекулярным характеристикам делятся на два типа:

- Рак I типа (эндометриоидный, светлоклеточный, муцинозный и серозный рак низкой степени злокачественности) – с редкой ассоциацией с мутацией гена *TP53*. Такие опухоли, как правило, генетически стабильны и развиваются медленно; они чаще обнаруживаются у молодых женщин [3].

- Рак II типа (серозная карцинома высокой степени злокачественности, недифференцированные карциномы и карциносаркомы) характеризуется частыми мутациями гена *TP53*, отсутствием предшествующих поражений и высокой агрессивностью [3].

Опухоли I типа медленно растут и на момент диагностики часто ограничены яичниками, тогда как опухоли II типа характеризуются высокой пролиферативной активностью, генетической нестабильностью и распространением на брюшину или сальник [6]. У пациентов с опухолями II типа часто выявляют мутации в генах *Notch*, *RB1* и *FOXM1* [7]. Риск развития рака яичников также связан с семейной историей болезни, мутациями в генах *BRCA1/BRCA2*, ранним началом менструации, отсутствием родов, эндометриозом и личным анамнезом других видов рака, таких как рак молочной железы, матки или колоректальный рак. Также среди факторов риска – поздняя менопауза [8].

Мутации гена *BRCA1/2* ассоциируются с инвазивным серозным раком высокой степени злокачественности и более высокой выживаемостью, благодаря эффективному ответу на химиотерапию на основе платины [9]. Помимо *BRCA1/2*, в развитие рака яичников могут быть вовлечены мутации в генах *TP53*, *BARD1*, *C14EK2*, *PALB2*, *MRE11*, *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *CTNNB1* (β-катенин), *BRIP1*, *NBN*, *MSH6*, *RAD50* и *RAD51C* [10]. Опухолевые клетки рака яичника характеризуются повышенным содержанием белков группы AT-hook (HMGA), которые играют критическую роль в регуляции роста, дифференцировки, неопластической трансформации и апоптоза клеток [6]. Кроме того, соматическая митохондриальная ДНК также может быть вовлечена в процесс развития и прогрессирования заболевания.

usually genetically stable and develop slowly; they are more often found in young women [3].

- Type II cancer (high-grade serous carcinoma, undifferentiated carcinomas and carcinosarcomas) is characterized by frequent mutations of the *TP53* gene, the absence of prior lesions and high aggressiveness [3].

Type I tumors are slow growing and located only in the ovaries at diagnosis, whereas type II tumors are characterized by high proliferative activity, genetic instability, and peritoneal or omental spreading [6]. Mutations in the *Notch*, *RB1*, and *FOXM1* genes are often detected in patients with type II tumors [7]. The risk of developing ovarian cancer is also associated with having the disease in the family history, mutations in the *BRCA1/BRCA2* genes, early onset of menstruation, nulliparity, endometriosis, and a personal history of other cancers such as breast, uterine, or colorectal cancer. Late menopause is also among the risk factors [8].

Mutations in the *BRCA1/2* gene are associated with invasive high-grade serous cancer and higher survival rate due to an effective response to platinum-based chemotherapy [9]. In addition to *BRCA1/2*, mutations in the *TP53*, *BARD1*, *C14EK2*, *PALB2*, *MRE11*, *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *CTNNB1* (β-catenin), *BRIP1*, *NBN*, *MSH6*, *RAD50*, and *RAD51C* genes may be involved in the development of ovarian cancer [10]. Ovarian cancer tumor cells are characterized by an increased content of AT-hook family proteins (HMGA), which play a critical role in the regulation of cell growth, differentiation, neoplastic transformation, and apoptosis [6]. In addition, somatic mitochondrial DNA may also be involved in the development and progression of the disease.

## AIM OF THE RESEARCH

To demonstrate the clinical and morphological features of ovarian cancer with CD117 expression and, accordingly, the importance of early and accurate diagnosis, as well as of a comprehensive approach to the treatment and monitoring of patients with this aggressive cancer type.

## MATERIALS AND METHODS

An analysis of various literature sources considering the problem of ovarian cancer associated with positive CD117 expression was performed. PubMed, Scopus, Research Square and Web of Science databases were used to search for literature. The review includes articles published from 2021 to 2024. The data used were devoted to the study of CD117 expression in ovarian cancer, availability of data on immunohistochemical analysis of CD117 expression in



## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать клиничко-морфологические особенности рака яичника с экспрессией CD117 и, соответственно, значимость ранней и точной диагностики, а также важность комплексного подхода к лечению и мониторингу пациентов с этим агрессивным подтипом онкологического заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ различных литературных источников, рассматривающих проблему распространения рака яичников, ассоциированного с позитивной иммуногистохимической экспрессией CD117. Для поиска литературы использованы базы данных PubMed, Scopus, Research Square и Web of Science. В обзор включены статьи, опубликованные с 2021 по 2024 годы. Использовались данные, посвященные изучению экспрессии CD117 при раке яичника, наличию данных об иммуногистохимической экспрессии CD117 в опухолевых клетках, оценке прогностической значимости CD117, описанию сигнальных путей, активируемых при экспрессии CD117, и роли CD117 в формировании популяции раковых стволовых клеток.

Данные анализировались с использованием методов качественного синтеза и были сгруппированы по тематическим разделам: общая характеристика экспрессии CD117 при раке яичника, связь экспрессии CD117 с маркерами серозного рака яичника, роль CD117 в активации сигнальных путей, влияние CD117 на формирование стволовых раковых клеток, прогностическое значение CD117 и обсуждение перспектив терапевтических стратегий, нацеленных на CD117.

Ограничения исследования: ограниченный набор баз данных, возможная субъективность при отборе, гетерогенность используемых методик.

## CD117-ПОЗИТИВНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ

CD117-позитивный рак яичников представляет собой особый подтип данного типа злокачественной опухоли, характеризующийся экспрессией рецептора тирозинкиназы CD117 (c-kit) на поверхности опухолевых клеток [9]. CD117 является трансмембранным рецептором тирозинкиназы 3-го типа, расположенным на 4-й хромосоме (4q12) [3]. Он был идентифицирован как клеточный гомолог онкогена вируса кошачьей саркомы v-kit [1–3]. Активация рецептора CD117 фактором стволовых клеток запускает различные сигнальные пути [3]. CD117 участвует в регу-

ляции опухолевых клеток, оценке прогностической значимости, описании сигнальных путей, активируемых CD117, и роли CD117 в генерации субпопуляции раковых стволовых клеток.

Данные были проанализированы с использованием качественных методов и сгруппированы в тематические разделы: общие характеристики экспрессии CD117 при раке яичника; связь экспрессии CD117 с маркерами серозного рака яичника; роль CD117 в активации сигнальных путей; влияние CD117 на генерацию раковых стволовых клеток; прогностическое значение CD117, и обсуждение перспектив терапевтических стратегий, нацеленных на CD117.

Ограничения исследования: ограниченный набор баз данных, возможная субъективность при отборе, гетерогенность используемых методик.

## CD117 POSITIVE OVARIAN CANCER

CD117-positive ovarian cancer is a specific subtype of this malignancy characterized by the expression of the CD117 (c-kit), tyrosine kinase receptor on the surface of tumor cells [9]. CD117 is a transmembrane receptor of type 3 tyrosine kinase located on chromosome 4 (4q12) [3]. It has been identified as a cellular homolog of the oncogene v-kit of the feline sarcoma virus [1–3]. CD117 receptor activation by stem cell factor triggers various signaling pathways [3]. CD117 is involved in regulation of important cellular functions, including metabolism, growth, proliferation, survival, differentiation, apoptosis, and migration [1, 8]. The oncogenicity of CD117 is associated with its excessive activation, which leads to upregulation of the aforementioned pathways or constitutive gain-of-function mutations [10]. Such mutations have been found in many malignant tumors [1, 3, 8]. CD117-positive ovarian tumor cells have self-renewal and chemoresistance properties. CD117 activation in ovarian cancer leads to activation of downstream signaling pathways involving *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt*, and *Notch* genes [11–13], resulting in the generation of cancer stem cell subpopulations.

Studies focused on investigating the biological characteristics of ovarian cancer cells have demonstrated that CD117-positive ovarian cancer cells, in addition to the ability to self-regenerate, have the unique plasticity and ability to generate different variants of metastatic spread [14–16]. This ability to metastasize is a key factor determining the unfavorable prognosis in ovarian cancer. Numerous studies, performed on various cell lines and *in vivo* models, have revealed a direct and statistically significant correlation between the level of CD117 expression and a number of clinicopathological factors, includ-

ляции важных клеточных функций, включая метаболизм, рост, пролиферацию, выживание, дифференцировку, апоптоз и миграцию [1, 8]. Онкогенный потенциал CD117 связан с его чрезмерной активацией, которая приводит к усилению регуляции вышеупомянутых путей или конститутивным мутациям усиления функции [10]. Такие мутации были обнаружены во многих злокачественных опухолях [1, 3, 8]. CD117-положительные клетки опухоли яичников обладают свойствами самообновления и химиорезистентности. Активация CD117 при раке яичников приводит к активации нисходящих сигнальных путей, с вовлечением генов *RAS/ERK*, *PI3K*, *SRC*, *JAK/STAT*, *Wnt* и *Notch* [11–13], в результате которой формируются популяции раковых стволовых клеток.

Исследования, направленные на изучение биологических характеристик клеток рака яичника, продемонстрировали, что CD117-положительные клетки рака яичника, помимо способности к саморегенерации, обладают уникальной пластичностью и способностью к генерации различных вариантов метастатического распространения [14–16]. Эта способность к метастазированию является ключевым фактором, определяющим неблагоприятный прогноз при раке яичника. Многочисленные исследования, проведенные на различных клеточных линиях и моделях *in vivo*, выявили прямую и статистически значимую корреляцию между уровнем экспрессии CD117 и рядом клинико-патологических факторов, включая, в частности, развитие химиорезистентности к стандартным режимам терапии, позднее выявление заболевания на клинически значимой стадии и более высокую степень злокачественности опухоли, что указывает на агрессивный фенотип [17–20].

В контексте изучения межклеточного взаимодействия и распространения опухоли было установлено, что более высокий уровень экспрессии CD117 во внеклеточных везикулах, продуцируемых клетками рака яичника, положительно коррелирует с более агрессивной опухолевой инвазией [21]. Внеклеточные везикулы играют важную роль в межклеточной коммуникации и распространении опухолевых клеток, и повышенный уровень CD117 в этих везикулах может способствовать инвазивному росту опухоли и ее метастатическому распространению.

Экспрессия CD117 является важным фактором, который необходимо учитывать при исследовании рака яичника. Как видно на рис. 1, иммуногистохимическое окрашивание антителом

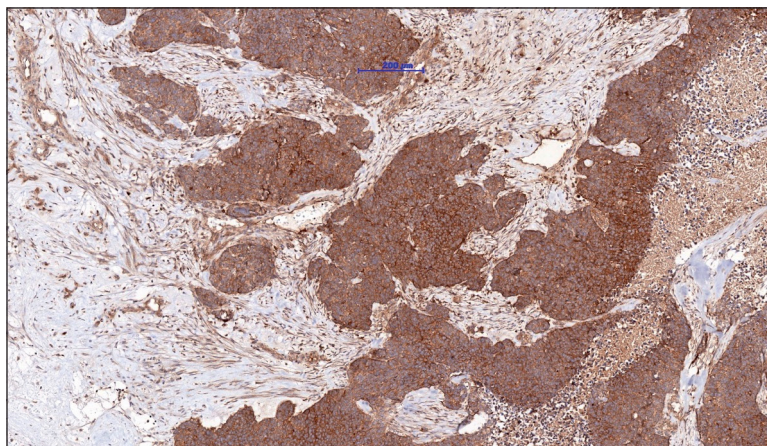
ing, in particular, the development of chemoresistance to standard therapy regimens, late diagnosis of the disease at an advanced stage and a higher grade, which indicates aggressive phenotype [17–20].

In the context of studying cell-cell interaction and tumor spread, it was found that CD117 overexpression in extracellular vesicles produced by ovarian cancer cells positively correlates with more aggressive tumor invasion [21]. Extracellular vesicles play an important role in cell-cell interaction and tumor cell spread, and an increased level of CD117 in these vesicles may contribute to invasive tumor growth and its metastatic spread.

CD117 expression is a substantial factor to consider in ovarian cancer research. As shown in Fig. 1, immunohistochemical staining with CD117 antibody can demonstrate a diffuse membranous/cytoplasmic pattern of tumor cell staining. Given that CD44, along with CD117, is also a widely recognized factor associated with tumor initiation and maintenance of stemness properties, researchers have developed approaches involving a combination of CD117 and CD44 to more accurately identify subpopulations of cells with a relatively higher level of stemness [22–24]. These subpopulations of cells with pronounced stemness are critical in the process of tumor relapse and drug resistance development, making them an important target for future therapy discovery. Development of methods to identify and target these subpopulations is a promising direction in improving the effectiveness of ovarian cancer therapy.

## THE ROLE OF CANCER STEM CELLS

Cancer stem cells (CSCs) are a unique subpopulation of tumor cells that exhibit pluripotency, self-renewal, and tumor-inducing properties. Although CSCs are present in small quantity in a variety of malignant tumors, they play a significant role in tumor progression, metastasis, and resistance to therapy [9]. CSCs were initially described in the context of hematological diseases, but were subsequently identified in solid tumors, including ovarian cancer [1, 10, 25]. Pioneering work by Hosseini et al. demonstrated that ovarian stem cells can initiate tumors in case of their transplantation into the peritoneal cavity of mice, suggesting their crucial role in the development of aggressive clinical and morphological subtypes of ovarian cancer [26]. Morphologically, verification of aggressive growth often includes the presence of solid/trabecular fields of atypical epithelial cells with necrosis (Fig. 2). CSCs expressing CD117 (c-kit) represent a distinct subpopulation associated with an aggressive course of the disease. CD117, being the tyrosine kinase receptor, regulates



**Рис 1.** Диффузное окрашивание мембранно-цитоплазматического типа опухолевых клеток в реакции с антителом CD117 (иммуногистохимическая реакция, увеличение  $\times 200$ ) (Буланов Д.В., личный архив)  
**Fig. 1.** Diffuse membrane/cytoplasmic staining pattern of tumor cells in reaction with CD117 antibody (immunohistochemical reaction, magnification  $\times 200$ ) (Bulanov D.V., personal archive)

CD117 может демонстрировать диффузный мембранно-цитоплазматический тип окрашивания опухолевых клеток. Принимая во внимание, что CD44, наряду с CD117, также является широко признанным фактором, ассоциированным с инициацией опухоли и поддержанием свойств стволовости, исследователи разработали подходы, включающие комбинацию CD117 и CD44 для более точной идентификации субпопуляций клеток с относительно более высоким потенциалом стволовости [22–24]. Эти субпопуляции клеток с выраженными свойствами стволовых клеток имеют решающее значение в процессе рецидива опухоли и развития лекарственной устойчивости, что делает их важной мишенью для будущих терапевтических разработок. Разработка методов для идентификации и воздействия на эти субпопуляции является перспективным направлением в повышении эффективности терапии рака яичника.

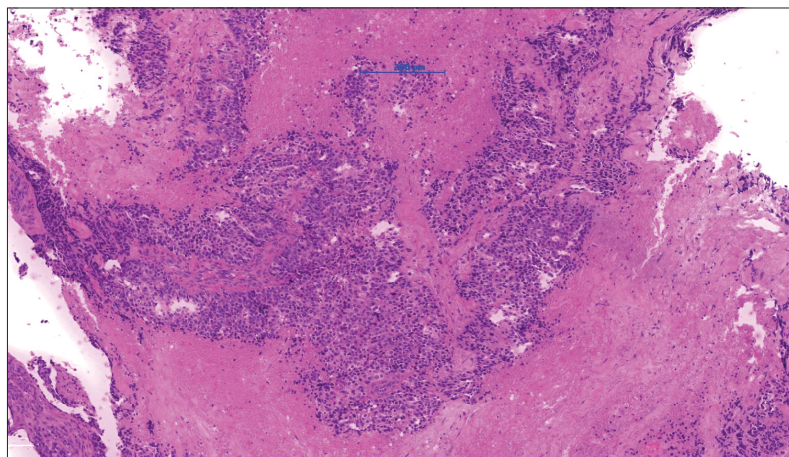
### РОЛЬ РАКОВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Раковые стволовые клетки (РСК) составляют уникальную субпопуляцию опухолевых клеток, обладающую свойствами плюрипотентности, самообновления и способности к индукции опухолевого роста. Хотя РСК присутствуют в незначительных количествах в структурах различных злокачественных опухолей, они играют значимую роль в прогрессировании опухоли, ее метастазировании и устойчивости к терапии [9]. Первоначально РСК были описаны в рамках гематологических заболеваний, однако в дальнейшем их выявили и в солидных опухолях, включая рак

cancer cell proliferation and survival, and supports CSCs self-renewal and differentiation, which contributes to tumor progression. The presence of these cells may explain heterogeneity of ovarian cancer and its therapy resistance.

There are several theories of the origin of CSCs, as their precursors have not yet been clearly identified. In particular, some models suggest that CSCs may be derived from normal stem cells, somatic progenitor cells, or differentiated cells that, because of mutations, acquire the ability to self-renewal, and become tumor cells [26–28]. Factors such as horizontal gene transfer, genomic instability, and microenvironmental changes (e.g., hypoxia, stress, and ionizing radiation exposure) may contribute to the transformation of these cells into CSCs [1]. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) mediated by TGF- $\beta$ 1 also plays a key role in the formation of CSCs, promoting their transition to a phenotype that exhibits plasticity and migratory capacity. The theory associating CSCs with normal stem cells is based on their common properties, including self-renewal by asymmetric cell division, activation of *Wnt*, *Hedgehog*, *Notch* signaling pathways, and the ability to pluripotent differentiation [25, 27]. However, CSCs differ from normal stem cells due to genetic mutations and epigenetic changes, which provide them with higher plasticity and proliferative activity. A key element of CSCs viability is a high telomerase activity, which significantly increases their lifespan. CSCs also have specific metabolic features, including increased glycolytic activity and high levels of mitochondrial reactive oxygen species (ROS). Expression of markers such as CD44 and CD117 allows these cells to maintain their state even under nutrient deprivation and stress [3].





**Рис. 2.** Опухоль яичника сформирована солидно-трабекулярными полями из атипичных эпителиальных мелких клеток с наличием зон некроза (увеличение  $\times 200$ , окрашивание гематоксилином и эозином) (Буланов Д.В., личный архив)

**Fig. 2.** The ovarian tumor is formed by solid/trabecular fields of atypical epithelial small cells with necrotic zones (magnification  $\times 200$ , hematoxylin and eosin staining) (Bulanov D.V., personal archive)

яичников [1, 10, 25]. Новаторская работа Н. Hosseini et al. показала, что стволовые клетки яичников могут инициировать опухоли при трансплантации в брюшную полость мышей, что предполагает их критическую роль в развитии биологически агрессивных клинично-морфологических форм рака яичника [26]. Морфологическое подтверждение агрессивного роста часто включает в себя солидно-трабекулярные поля атипичных эпителиальных клеток с некрозом (рис. 2). РСК, экспрессирующие CD117 (c-kit), представляют особую подгруппу, связанную с агрессивным течением болезни. CD117, являясь рецептором тирозинкиназы, регулирует пролиферацию и выживание раковых клеток, а также поддерживает самообновление и дифференциацию РСК, что способствует развитию опухоли. Присутствие этих клеток может объяснять гетерогенность рака яичников и его устойчивость к лечению.

Существует несколько теорий происхождения РСК, поскольку их предшественники до сих пор однозначно не идентифицированы. В частности, некоторые модели показывают, что РСК могут образовываться из нормальных стволовых клеток, соматических клеток-предшественников или дифференцированных клеток, которые под воздействием мутаций обретают способность к самообновлению и становятся опухолевыми [26–28]. Факторы, такие как горизонтальный перенос генов, геномная нестабильность и изменения микросреды (например, гипоксия, стресс и воздействие ионизирующего излучения), могут способствовать трансформации этих клеток в РСК [1].

Acquisition of oncogenic mutations and epigenetic changes makes CSCs resistant to treatment, which is confirmed by the ability of some tumor cells to acquire stemness under the influence of the tumor microenvironment or due to their own mutations. This state allows them to maintain tumor growth and survival [29]. Some studies show that CSCs can divide in an asymmetric manner, forming one stem and one differentiated cell, which contributes to the onset of the neoplastic process [6, 9–11]. CSCs also contribute to cancer progression, metastasis, relapse, and therapy resistance. These cells can be in a dormant state, which can be temporary or long-term and is associated with their chemotherapy resistance. Dormancy can cause local relapses or distant metastases even after long-term remission. In solid tumors, a distinction is made between resident CSCs responsible for disease initiation, and migratory CSCs that promote metastasis [30]. According to recent studies, different CSCs clones have unique metabolic profiles and the ability to metastasize to specific organs. These properties explain the role of CSCs in tumor progression and its heterogeneity, which poses new challenges for modern science in the development of targeted therapy to combat ovarian cancer [25–29].

#### CD117 AS A MARKER AND PROGNOSTIC FACTOR FOR OVARIAN CANCER

CD117 is a promising marker for the identification of tumor CSCs in ovarian cancer [4–6]. High expression of CD117 is associated with an unfavorable prognosis of the disease [3]. Yang et al. have performed a meta-analysis of seven studies involving 1247



Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), опосредованный TGF- $\beta$ 1, также играет ключевую роль в формировании РСК, способствуя их переходу в фенотип, обладающий пластичностью и способностью к миграции. Теория, связывающая РСК с нормальными стволовыми клетками, основана на их общих свойствах, включая самообновление с помощью асимметричного деления, активацию сигнальных путей Wnt, Hedgehog, Notch и способность к многоклеточной дифференцировке [25, 27]. Однако РСК отличаются от нормальных стволовых клеток в силу генетических мутаций и эпигенетических изменений, что обеспечивает им более высокую пластичность и пролиферативную активность. Ключевым элементом жизнеспособности РСК является высокая активность теломеразы, что значительно увеличивает их продолжительность жизни. Также у РСК отмечены специфические метаболические особенности, в том числе повышенная гликолитическая активность и высокие уровни митохондриальных активных форм кислорода (АФК). Экспрессия таких маркеров, как CD44 и CD117, позволяет этим клеткам поддерживать свое состояние даже при недостатке питательных веществ и стрессе [3]. Приобретение онкогенных мутаций и эпигенетических изменений делает РСК устойчивыми к лечению, что подтверждается способностью некоторых опухолевых клеток переходить в стволовые состояния под воздействием микросреды опухоли или вследствие собственных мутаций. Это состояние позволяет им поддерживать опухолевый рост и выживание [29]. Некоторые исследования показывают, что РСК могут делиться в асимметричном режиме, образуя одну стволовую и одну дифференцированную клетку, что способствует началу неопластического процесса [6, 9–11]. РСК также способствуют прогрессированию рака, метастазированию, рецидивам и резистентности к терапии. Эти клетки могут находиться в состоянии покоя, которое может быть временным или длительным и связано с их устойчивостью к химиотерапии. Состояние покоя может вызывать локальные рецидивы или отдаленные метастазы даже после длительной ремиссии. В солидных опухолях различают резидентные РСК, ответственные за инициацию заболевания, и мигрирующие РСК, способствующие метастазированию [30]. Согласно последним исследованиям, различные клоны РСК обладают уникальными метаболическими профилями и способностью метастазировать в определенные органы. Эти свойства объясняют роль РСК в прогрессировании опухоли и ее гетерогенности, что ставит перед

patients with epithelial ovarian cancer, and showed that CD117 expression significantly correlates with age, FIGO stage, histological type, and tumor differentiation grade. Moreover, patients with a high CD117 expression demonstrated statistically significantly lower overall survival compared to patients with low CD117 expression. However, no correlation was found between CD117 expression and disease-free survival. Subgroup analysis showed that CD117 may serve as a prognostic factor in young patients (under 60 years) [25].

### CD117 AND TREATMENT RESISTANCE

CD117 is also associated with chemotherapy resistance [10]. CD117 overexpression causes cisplatin/paclitaxel chemoresistance via activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin-ABCG2 signaling pathway [30]. In a study in which cells from human ovarian serous adenocarcinoma tissue samples or ascites fluid were implanted in mice, CD117-positive cells were found to have a 100-fold higher tumorigenic potential than CD117-negative cells [31]. Furthermore, CD117 expression has been associated with resistance to conventional chemotherapy in patients [26].

Direct impact on CSCs, which significantly contribute to relapsing drug-resistant tumor, with a CD117-targeted toxin shows potential as a promising approach for the treatment of ovarian cancer [25–27].

Both *in vitro* and *in vivo* studies demonstrate that metformin has a selective inhibitory effect on CD44- and CD117-positive cell subpopulations, as well as on CSCs glycoproteins that are involved in tumor progression. In particular, metformin inhibits cell adhesion, proliferation, migration, and contributes to the reduction of chemotherapy resistance [9].

Salinomycin, an ionophore antibiotic isolated from *Streptomyces albus*, exhibits selective cytotoxicity against CSCs [32–34]. Previous ovarian cancer cell lines (OVCAR3) studies revealed an inhibitory effect of paclitaxel combined with salinomycin on the expression of CD44 and CD117 [32]. Similar results were obtained in Lee et al. study of CD44- and CD117-positive cells from the ascitic fluid of patients with ovarian cancer, showing that salinomycin combined with paclitaxel reduces their viability and induces apoptosis.

The use of a carrier mimicking high-density lipoprotein to synthesize salinomycin-loaded high-density lipoprotein (S-HDL) demonstrated significant antitumor activity in ovarian cancer by inhibiting the translation of CSCs proteins including c-Myc, NANOG, OCT4, and SOX2, which are associated with chemoresistance and cancer recurrence [35]. Based on these data, the authors suggest that metfor-

современной наукой новые задачи в разработке таргетной терапии для борьбы с раком яичников [25–29].

### CD117 КАК МАРКЕР И ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР РАКА ЯИЧНИКА

CD117 является перспективным маркером для идентификации опухолевых РСК при раке яичников [4–6]. Высокая экспрессия CD117 связана с неблагоприятным прогнозом заболевания [3]. Метаанализ, проведенный L. Yang et al. и включающий семь исследований с участием 1247 пациентов с эпителиальным раком яичников, показал, что экспрессия CD117 значительно коррелирует с возрастом, стадией по классификации FIGO, гистологическим типом и степенью дифференцировки опухоли. Более того, пациентки с высокой экспрессией CD117 демонстрировали статистически значимо более низкую общую выживаемость по сравнению с пациентками с низкой экспрессией CD117. Однако корреляции между экспрессией CD117 и выживаемостью без признаков заболевания обнаружено не было. Анализ подгруппы показал, что CD117 может играть роль прогностического фактора у молодых пациентов (до 60 лет) [25].

### CD117 И УСТОЙЧИВОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

CD117 также связан с устойчивостью к химиотерапии [10]. Повышенная экспрессия CD117 вызывает химиорезистентность к цисплатину/паклитакселу через активацию сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин-ABCG2 [30]. В исследовании, в котором клетки из образцов ткани серозной аденокарциномы яичников человека или асцитной жидкости были введены мышам, было обнаружено, что CD117-положительные клетки имели в 100 раз более высокий опухолевый потенциал, чем CD117-негативные клетки [31]. Кроме того, экспрессия CD117 была связана с устойчивостью к традиционной химиотерапии у пациентов [26].

Прямое воздействие на РСК, которые вносят значительный вклад в рецидив лекарственно-устойчивой опухоли, с помощью токсина, нацеленного на CD117, демонстрирует потенциал в качестве многообещающего подхода к лечению рака яичников [25–27].

Исследования, проведенные как *in vitro*, так и *in vivo*, демонстрируют, что метформин оказывает селективное ингибирующее воздействие на популяции CD44- и CD117-положительных клеток, а также на гликопротеины РСК, которые участвуют в прогрессировании опухоли. В частно-

min and salinomycin may represent a promising strategy to improve patient survival and prevent cancer recurrence, including ovarian cancer.

### CORRELATION WITH OTHER MARKERS AND FEATURES OF METASTASIS IN OVARIAN CANCER

Many studies have established a direct correlation between CD117 expression and various factors such as chemoresistance, advanced clinical stage, high grade, as well as SOX2, COT4, and NANOG markers [1, 3, 8, 36]. CD117 overexpression in extracellular vesicles of ovarian cancer cells positively correlate with more aggressive tumor invasion [3]. CD117 is an important marker and potential therapeutic target in ovarian cancer, especially in the CD117+ subtype. Understanding the role of CD117 in the development and progression of the disease may contribute to the development of new diagnostic and therapeutic strategies [1, 3, 8–11].

Unlike many other cancers that spread primarily through hematogenous routes, ovarian cancer tends to transcoelomic metastasis, through the peritoneal cavity [10, 12]. Metastasizing to the greater omentum is very common, requiring precise coordination between tumor cells and metastatic microenvironment [28]. The processes of metastasis in ovarian cancer are a multi-step and complex sequence of events. First, cancer cells detach from the primary tumor and become capable of survival outside the tumor mass, which indicates their resistance to apoptosis [8]. Then, they attach to the omentum and penetrate its structure, changing their metabolism and switching to the use of lipids that are abundant in this structure [3]. Ovarian cancer cells undergo significant molecular changes, including increased CPT1A expression, activation of ERK signaling pathways, increased Bcl-X levels, loss of intercellular junctions, and a shift to a more mesenchymal phenotype due to EMT [16]. Ascitic fluid accumulates in the peritoneal cavity, which facilitates the mobility of detached cancer cells and provides them with metastatic signals [10]. In the ascitic environment, cancer cells aggregate into multicellular spheroids which allows them to evade immune surveillance and chemotherapeutic effects [24]. These spheroids have a higher potential for colonizing the greater omentum due to the anatomical features of the abdominal cavity and the tropism of cancer cells for adipose tissue [4]. Ovarian cancer cells attach to the omental mesothelial layer through interaction of integrins (cell surface proteins) with mesothelin [23, 24]. Cancer cells enhance the secretion of matrix metalloproteinases (MMP-2),

сти, метформин ингибирует клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию и способствует снижению устойчивости к химиотерапии [9].

Салиномицин, ионофорный антибиотик, выделенный из *Streptomyces albus*, проявляет селективную цитотоксичность в отношении РСК [32–34]. Предыдущие исследования, проведенные на клеточных линиях рака яичника (OVCAR3), выявили ингибирующее действие комбинации салиномицина с паклитакселом на экспрессию CD44 и CD117 [32]. Аналогичные результаты были получены в исследовании H.G. Lee et al. [33, 34], где на изолированных CD44- и CD117-положительных клетках, выделенных из асцитической жидкости пациенток с раком яичников, было показано, что салиномицин в комбинации с паклитакселом снижает их жизнеспособность и индуцирует апоптоз.

Применение носителя, имитирующего липопротеины высокой плотности в комбинации с салиномицином (S-HDL), продемонстрировало выраженную противоопухолевую активность при раке яичников за счет ингибирования трансляции белков CSC, включая с-Мус, NANOG, OCT4 и SOX2, которые связаны с химиорезистентностью и рецидивом рака [35]. На основании этих данных авторы исследований о влиянии метформина и салиномицина предполагают, что эти два препарата могут представлять собой перспективную стратегию для улучшения выживаемости пациенток и предотвращения рецидивов рака, в том числе рака яичника.

### КОРРЕЛЯЦИЯ С ДРУГИМИ МАРКЕРАМИ И ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА

Во многих исследованиях была установлена прямая корреляция между экспрессией CD117 и различными факторами, такими как химиорезистентность, поздняя клиническая стадия, злокачественность, а также маркерами SOX2, OCT4 и NANOG [1, 3, 8, 36]. Более высокий уровень экспрессии CD117 во внеклеточных везикулах клеток рака яичников положительно коррелирует с более агрессивной инвазией опухоли [3]. CD117 является важным маркером и потенциальной терапевтической мишенью при раке яичников, особенно при подтипе рака CD117+. Понимание роли CD117 в развитии и прогрессировании этого заболевания может способствовать разработке новых стратегий диагностики и лечения [1, 3, 8–11].

В отличие от множества других типов рака, которые распространяются преимущественно

which promotes the degradation of vitronectin and fibronectin. The developing fragments of these proteins enhance the binding of  $\alpha 5 \beta 1$  and  $\alpha V \beta 3$  integrins to cell membranes, which increases the migratory and invasive capabilities of tumor cells [10]. Down-regulation of E-cadherin in metastatic ovarian cancer cells leads to the induction of  $\alpha 5$ -integrin, which enhances the binding of  $\alpha 5 \beta 1$ -integrin to cleaved fibronectins in the metastatic site. Activated  $\alpha 5 \beta 1$ -integrin induces the phosphorylation of Src and FAK, which promotes invasion through the mesothelium and the omental basement membrane [14, 15]. After penetrating into the mesothelium, ovarian cancer cells begin to generate metastases by interacting with the extracellular matrix, immune and stromal cells [18]. Importantly, only a small percentage of detached ovarian cancer cells are able to metastasize [1, 3, 6]. These cells are called metastasis-initiating cells (MICs). The study of MICs is an important field of ovarian cancer research, as it may lead to the development of new therapies [9, 10]. The origin of MICs in ovarian cancer is controversial [1, 3, 8–11]. Some researchers believe that they originate from the fallopian tube epithelium, while others suggest that they derive from the ovarian surface epithelium [1, 8, 9]. Studies show that cells originating from the fallopian tube epithelium may be more aggressive and resistant to chemotherapy, as well as prone to invasion [3, 8]. Given the importance of metastasis for the ovarian cancer progression, current research is aimed at identifying new therapeutic targets to suppress metastasis. Promising directions include MMP inhibitors, integrin antibodies, and drugs that block metastasis-associated signaling pathways

### CONCLUSION

CD117 is a key marker of tumor stem cells, the expression of which is associated with an unfavorable prognosis of the disease. CD117 overexpression is associated with chemoresistance, advanced clinical stage, high grade, and more aggressive tumor growth. Importantly, CD117-positive ovarian cancer can be combined with other oncological diseases, which complicates diagnosis and treatment. It is necessary to continue research into the characteristics of CD117-positive ovarian cancer in order to develop more effective strategies for diagnosis, treatment, and prognosis of this aggressive subtype of cancer. Particular attention should be paid to the search for new therapeutic targets the CD117 signaling pathway and reduce treatment resistance.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.



через гематогенный путь, рак яичников имеет тенденцию к трансцеломическому метастазированию – через брюшную полость [10, 12]. Часто наблюдается метастазирование в большой сальник, что требует сложной координации между опухолевыми клетками и метастатической микросредой [28]. Процессы метастазирования при раке яичников представляют собой многоступенчатую и сложную последовательность событий. В первую очередь, раковые клетки отделяются от первичной опухоли и становятся способными к выживанию вне опухолевой массы, что свидетельствует об их устойчивости к апоптозу [8]. Затем они прикрепляются к сальнику и проникают в его структуру, изменяя свой метаболизм и переходя на использование липидов, обильно присутствующих в этом месте [3]. В клетках рака яичников происходят значительные молекулярные изменения: наблюдается увеличение экспрессии CPT1A, активация сигнальных путей ERK, повышение уровня Bcl-X, потеря межклеточных соединений и переход к более мезенхимальному фенотипу в результате ЭМП [16]. В брюшной полости накапливается асцитическая жидкость, которая способствует перемещению отслоившихся раковых клеток и предоставляет им метастатические сигналы [10]. В асцитической среде раковые клетки объединяются в многоклеточные сфероиды, что позволяет им избегать иммунного надзора и химиотерапевтических воздействий [24]. Эти сфероиды имеют более высокий потенциал колонизации большого сальника благодаря анатомическим особенностям брюшной полости и тропизму раковых клеток к жировой ткани [4]. Клетки рака яичников прикрепляются к мезотелиальному слою сальника через взаимодействие интегринов (клеточных поверхностных белков) с мезотелином [23, 24]. Раковые клетки усиливают секрецию матриксных металлопротеиназ (ММР-2), что способствует расщеплению витронектина и фибронектина. Образовавшиеся фрагменты этих белков усиливают связывание интегринов  $\alpha 5 \beta 1$  и  $\alpha V \beta 3$  с клеточными мембранами, что повышает миграционные и инвазивные способности опухолевых клеток [10]. Подавление экспрессии Е-кадгерина в метастатических клетках рака яичников приводит к индукции  $\alpha 5$ -интегрина, что усиливает связывание  $\alpha 5 \beta 1$ -интегрина с расщепленными фибронектинами в метастатической зоне. Активированный  $\alpha 5 \beta 1$ -интегрин инициирует фосфорилирование Src и FAK, что способствует инвазии через мезотелий и базальную мембрану сальника [14, 15]. После проникнове-

ния в мезотелий клетки рака яичников начинают формировать метастазы, взаимодействуя с внеклеточным матриксом, иммунными и стромальными клетками [18]. Важно отметить, что лишь небольшой процент отделившихся клеток рака яичников обладает способностью к метастазированию [1, 3, 6]. Эти клетки называют метастатически иницирующими клетками (МИС). Изучение МИС является важной областью исследований рака яичников, так как это может привести к разработке новых методов лечения [9, 10]. Происхождение метастазирующих клеток при раке яичников является дискуссионным вопросом [1, 3, 8–11]. Некоторые исследователи полагают, что они происходят из эпителия фаллопиевой трубы, тогда как другие считают, что они формируются из поверхностного эпителия яичника [1, 8, 9]. Исследования показывают, что клетки, происходящие из эпителия фаллопиевой трубы, могут быть более агрессивными и устойчивыми к химиотерапии, а также склонными к инвазии [3, 8]. Учитывая важность метастазирования для прогрессирования рака яичников, современные исследования направлены на выявление новых терапевтических мишеней для подавления метастазирования. Среди перспективных направлений выделяются ингибиторы ММР, антитела к интегрину и препараты, блокирующие сигнальные пути, связанные с метастазированием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CD117 является ключевым маркером опухолевых стволовых клеток, экспрессия которого связана с неблагоприятным прогнозом заболевания. Высокий уровень экспрессии CD117 коррелирует с химиорезистентностью, поздней клинической стадией, злокачественностью и более агрессивным ростом опухоли. Важно отметить, что CD117-положительный рак яичника может сочетаться с другими онкологическими заболеваниями, что усложняет диагностику и лечение. Необходимо продолжать исследования особенностей CD117-положительного рака яичника, чтобы разработать более эффективные стратегии диагностики, лечения и прогнозирования этого агрессивного подтипа онкологического заболевания. Особое внимание следует уделить поиску новых терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит подавлять сигнальный путь CD117 и снижать устойчивость к лечению.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Frąszczak K., Barczyński B. The role of cancer stem cell markers in ovarian cancer// *Cancers*. 2023;16(1):40. DOI: 10.3390/cancers16010040.
2. Sheleby M.H., Sanoh N.E., Gad M.S. et al. Circulating tumor cells in ovarian cancer patients as a cellular marker for early detection of ovarian cancer in asymptomatic patients// *Research Square*. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2348042/v1.
3. Shnaider P.V., Petrushanko I.Yu., Aleshikova O.I. et al. Expression level of CD117 (KIT) on ovarian cancer extracellular vesicles correlates with tumor aggressiveness// *Front. Cell Dev. Biol.* 2023;11:1057484. DOI: 10.3389/fcell.2023.1057484.
4. Al-Shami S.A., Al-Kaabi M.M., Mahdi A.K., Al-Attar Z. Immunohistochemical expression of CD117 in borderline, low- and high-grade ovarian surface epithelial tumours: A clinicopathological study// *Malays. J. Pathol.* 2023;45(2):229-236.
5. Mallon H.E., Ramírez G.A., Dolenšek T. et al. CD117 expression in canine ovarian tumours// *J. Comp. Pathol.* 2024;212:1-5. DOI: 10.1016/j.jcpa.2024.05.001.
6. Li Z., Li Y., Bai J. et al. Integrated analysis of ovarian cancer stem cells-associated lncRNA-miRNA-mRNA network via microarray and Gene Expression Omnibus database// *Research Square*. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2221089/v1.
7. Bååth M., Jönsson J.M., Westbom Fremer S. et al. MET expression and cancer stem cell networks impact outcome in high-grade serous ovarian cancer// *Genes(Basel)*. 2021;12(5):742. DOI: 10.3390/genes12050742.
8. Berek J.S., Renz M., Kehoe S. et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update// *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878.
9. Fan Y., Cheng H., Liu Y. et al. Metformin anticancer: Reverses tumor hypoxia induced by bevacizumab and reduces the expression of cancer stem cell markers CD44/CD117 in human ovarian cancer SKOV3 cells// *Front. Pharmacol.* 2022;13:955984. DOI: 10.3389/fphar.2022.955984.
10. Wang J., Ford J.C., Mitra A.K. Defining the role of metastasis-initiating cells in promoting carcinogenesis in ovarian cancer// *Biology (Basel)*. 2023;12(12):1492. DOI: 10.3390/biology12121492.
11. Xu H., Zhao F., Wu D. et al. Eliciting effective tumor immunity against ovarian cancer by cancer stem cell vaccination// *Biomed. Pharmacother.* 2023;161:114547. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114547.
12. Wang K., Liu S., Dou Z. et al. Loss of Krüppel-like factor 9 facilitates stemness in ovarian cancer ascites-derived multicellular spheroids via Notch1/slug signaling// *Cancer Sci.* 2021;112(10):4220-4233. DOI: 10.1111/cas.15100.
13. Yan B., Mu Y., Cui M., Liu L. Clinicopathological significance and prognostic implication of CD44 and its splice variants (v3 and v6) in colorectal cancer// *Transl. Cancer Res.* 2020;9(2):1215-1224. DOI: 10.21037/tcr.2020.02.12.
14. Ho C.M., Lee F.K., Yen T.L. et al. Everolimus combined with 5-aza-2-deoxycytidine generated potent anti-tumor effects on ovarian clear cell cancer stem-like/

## REFERENCES

1. Frąszczak K., Barczyński B. The role of cancer stem cell markers in ovarian cancer. *Cancers*. 2023;16(1):40. DOI: 10.3390/cancers16010040.
2. Sheleby M.H., Sanoh N.E., Gad M.S. et al. Circulating tumor cells in ovarian cancer patients as a cellular marker for early detection of ovarian cancer in asymptomatic patients. *Research Square*. 2023. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2348042/v1.
3. Shnaider P.V., Petrushanko I.Yu., Aleshikova O.I. et al. Expression level of CD117 (KIT) on ovarian cancer extracellular vesicles correlates with tumor aggressiveness. *Front. Cell Dev. Biol.* 2023;11:1057484. DOI: 10.3389/fcell.2023.1057484.
4. Al-Shami S.A., Al-Kaabi M.M., Mahdi A.K., Al-Attar Z. Immunohistochemical expression of CD117 in borderline, low- and high-grade ovarian surface epithelial tumours: A clinicopathological study. *Malays. J. Pathol.* 2023;45(2):229-236.
5. Mallon H.E., Ramírez G.A., Dolenšek T. et al. CD117 expression in canine ovarian tumours. *J. Comp. Pathol.* 2024;212:1-5. DOI: 10.1016/j.jcpa.2024.05.001.
6. Li Z., Li Y., Bai J. et al. Integrated analysis of ovarian cancer stem cells-associated lncRNA-miRNA-mRNA network via microarray and Gene Expression Omnibus database. *Research Square*. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2221089/v1.
7. Bååth M., Jönsson J.M., Westbom Fremer S. et al. MET expression and cancer stem cell networks impact outcome in high-grade serous ovarian cancer. *Genes(Basel)*. 2021;12(5):742. DOI: 10.3390/genes12050742.
8. Berek J.S., Renz M., Kehoe S. et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85. DOI: 10.1002/ijgo.13878.
9. Fan Y., Cheng H., Liu Y. et al. Metformin anticancer: Reverses tumor hypoxia induced by bevacizumab and reduces the expression of cancer stem cell markers CD44/CD117 in human ovarian cancer SKOV3 cells. *Front. Pharmacol.* 2022;13:955984. DOI: 10.3389/fphar.2022.955984.
10. Wang J., Ford J.C., Mitra A.K. Defining the role of metastasis-initiating cells in promoting carcinogenesis in ovarian cancer. *Biology (Basel)*. 2023;12(12):1492. DOI: 10.3390/biology12121492.
11. Xu H., Zhao F., Wu D. et al. Eliciting effective tumor immunity against ovarian cancer by cancer stem cell vaccination. *Biomed. Pharmacother.* 2023;161:114547. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114547.
12. Wang K., Liu S., Dou Z. et al. Loss of Krüppel-like factor 9 facilitates stemness in ovarian cancer ascites-derived multicellular spheroids via Notch1/slug signaling. *Cancer Sci.* 2021;112(10):4220-4233. DOI: 10.1111/cas.15100.
13. Yan B., Mu Y., Cui M., Liu L. Clinicopathological significance and prognostic implication of CD44 and its splice variants (v3 and v6) in colorectal cancer. *Transl. Cancer Res.* 2020;9(2):1215-1224. DOI: 10.21037/tcr.2020.02.12.
14. Ho C.M., Lee F.K., Yen T.L. et al. Everolimus combined with 5-aza-2-deoxycytidine generated potent anti-tumor effects on ovarian clear cell cancer stem-like/

- spheroid cells by inhibiting the COL6A3-AKT-mTOR pathway// *Am. J. Cancer Res.* 2022;12(4):1686-1706.
15. Li J., Hou Y., Ding H. et al. 1 $\alpha$ ,25-hydroxyvitamin D/VDR suppresses stem-like properties of ovarian cancer cells by restraining nuclear translocation of  $\beta$ -catenin// *Steroids.* 2024;211:109488. DOI: 10.1016/j.steroids.2024.109488.
16. Vitale D.L., Parnigoni A., Viola M. et al. Deciphering drug resistance: Investigating the emerging role of hyaluronan metabolism and signaling and tumor extracellular matrix in cancer chemotherapy// *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7607. DOI: 10.3390/ijms25147607.
17. Yu H., Wang J., Wu B. et al. Prognostic significance and risk factors for pelvic and para-aortic lymph node metastasis in type I and type II ovarian cancer: a large population-based database analysis// *J. Ovarian Res.* 2023;16(1):28. DOI: 10.1186/s13048-023-01102-8.
18. Izycka N., Zaborowski M.P., Ciecierski Ł. et al. Cancer stem cell markers—Clinical relevance and prognostic value in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) based on The Cancer Genome Atlas analysis// *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12746. DOI: 10.3390/ijms241612746.
19. Izycka N., Rucinski M., Andrzejewska M. et al. The prognostic value of cancer stem cell markers (CSCs) expression—ALDH1A1, CD133, CD44—for survival and long-term follow-up of ovarian cancer patients// *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2400. DOI: 10.3390/ijms24032400.
20. Cruz L.S., Robinson M., Stevenson D. et al. Chemotherapy enriches for proinflammatory macrophage phenotypes that support cancer stem-like cells and disease progression in ovarian cancer// *Cancer Res. Commun.* 2024;4(10):2638-2652. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0311.
21. Gao Z., Ye X., Bordeaux A. et al. miR-26b regulates cell proliferation and apoptosis of CD117+CD44+ ovarian cancer stem cells by targeting PTEN// *Eur. J. Histochem.* 2021;65(1):3186. DOI: 10.4081/ejh.2021.3186.
22. Chen M., Su J., Feng C. et al. Chemokine CCL20 promotes the paclitaxel resistance of CD44+CD117+ cells via the Notch1 signaling pathway in ovarian cancer// *Mol. Med. Rep.* 2021;24(3):635. DOI: 10.3892/mmr.2021.12274.
23. Harris K.S., Shi L., Foster B.M. et al. CD117/c-kit defines a prostate CSC-like subpopulation driving progression and TKI resistance// *Sci. Rep.* 2021;11(1):1465. DOI: 10.1038/s41598-021-81126-6.
24. Saha S., Parte S., Roy P., Kakar S.S. Ovarian cancer stem cells: characterization and role in tumorigenesis// *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1330:151-169. DOI: 10.1007/978-3-030-73359-9\_10.
25. Yang L., Yang M., Cui C. et al. The myo-inositol biosynthesis rate-limiting enzyme ISYNA1 suppresses the stemness of ovarian cancer via Notch1 pathway// *Cell Signal.* 2023;107:110688. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2023.110688.
26. Hosseini H., Obradović M.M.S., Hoffmann M. et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer// *Nature.* 2016;540(7634):552-558. DOI: 10.1038/nature20785.
27. Luo M., Zeng H., Ma X.Y., Ma X.L. Identification of Hub genes for ovarian cancer stem cell properties with weighted gene co-expression network analysis// *Sich-*
- spheroid cells by inhibiting the COL6A3-AKT-mTOR pathway. *Am. J. Cancer Res.* 2022;12(4):1686-1706.
15. Li J., Hou Y., Ding H. et al. 1 $\alpha$ ,25-hydroxyvitamin D/VDR suppresses stem-like properties of ovarian cancer cells by restraining nuclear translocation of  $\beta$ -catenin. *Steroids.* 2024;211:109488. DOI: 10.1016/j.steroids.2024.109488.
16. Vitale D.L., Parnigoni A., Viola M. et al. Deciphering drug resistance: Investigating the emerging role of hyaluronan metabolism and signaling and tumor extracellular matrix in cancer chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(14):7607. DOI: 10.3390/ijms25147607.
17. Yu H., Wang J., Wu B. et al. Prognostic significance and risk factors for pelvic and para-aortic lymph node metastasis in type I and type II ovarian cancer: a large population-based database analysis. *J. Ovarian Res.* 2023;16(1):28. DOI: 10.1186/s13048-023-01102-8.
18. Izycka N., Zaborowski M.P., Ciecierski Ł. et al. Cancer stem cell markers—Clinical relevance and prognostic value in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) based on The Cancer Genome Atlas analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12746. DOI: 10.3390/ijms241612746.
19. Izycka N., Rucinski M., Andrzejewska M. et al. The prognostic value of cancer stem cell markers (CSCs) expression—ALDH1A1, CD133, CD44—for survival and long-term follow-up of ovarian cancer patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2400. DOI: 10.3390/ijms24032400.
20. Cruz L.S., Robinson M., Stevenson D. et al. Chemotherapy enriches for proinflammatory macrophage phenotypes that support cancer stem-like cells and disease progression in ovarian cancer. *Cancer Res. Commun.* 2024;4(10):2638-2652. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0311.
21. Gao Z., Ye X., Bordeaux A. et al. miR-26b regulates cell proliferation and apoptosis of CD117+CD44+ ovarian cancer stem cells by targeting PTEN. *Eur. J. Histochem.* 2021;65(1):3186. DOI: 10.4081/ejh.2021.3186.
22. Chen M., Su J., Feng C. et al. Chemokine CCL20 promotes the paclitaxel resistance of CD44+CD117+ cells via the Notch1 signaling pathway in ovarian cancer. *Mol. Med. Rep.* 2021;24(3):635. DOI: 10.3892/mmr.2021.12274.
23. Harris K.S., Shi L., Foster B.M. et al. CD117/c-kit defines a prostate CSC-like subpopulation driving progression and TKI resistance. *Sci. Rep.* 2021;11(1):1465. DOI: 10.1038/s41598-021-81126-6.
24. Saha S., Parte S., Roy P., Kakar S.S. Ovarian cancer stem cells: characterization and role in tumorigenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021;1330:151-169. DOI: 10.1007/978-3-030-73359-9\_10.
25. Yang L., Yang M., Cui C. et al. The myo-inositol biosynthesis rate-limiting enzyme ISYNA1 suppresses the stemness of ovarian cancer via Notch1 pathway. *Cell Signal.* 2023;107:110688. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2023.110688.
26. Hosseini H., Obradović M.M.S., Hoffmann M. et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature.* 2016;540(7634):552-558. DOI: 10.1038/nature20785.
27. Luo M., Zeng H., Ma X.Y., Ma X.L. Identification of Hub genes for ovarian cancer stem cell properties with weighted gene co-expression network analysis.

- uan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021;52(2):248-258. DOI: 10.12182/20210360205. (In Chinese)
28. Wang C., Zhang C., Yang S. et al. Identification and validation of m5c-related lncRNA risk model for ovarian cancer// *J. Ovarian Res.* 2023;16(1):96. DOI: 10.1186/s13048-023-01182-6.
  29. Uno K., Iyoshi S., Yoshihara M. et al. Metastatic voyage of ovarian cancer cells in ascites with the assistance of various cellular components// *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(8):4383. DOI: 10.3390/ijms23084383.
  30. Markowska A., Kojas Z., Twardawa D. et al. Selected markers of ovarian cancer and their relation to targeted therapy (Review)// *Exp. Ther. Med.* 2024;27(5):236. DOI: 10.3892/etm.2024.12523.
  31. Luo L., Zeng J., Liang B. et al. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome// *Exp. Mol. Pathol.* 2011;91(2):596-602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005.
  32. Chung H., Kim Y.H., Kwon M. et al. The effect of salinomycin on ovarian cancer stem-like cells// *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016;59(4):261-268. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.4.261.
  33. Lee H.G., Shin S.J., Chung H.W. et al. Salinomycin reduces stemness and induces apoptosis on human ovarian cancer stem cell// *J. Gynecol. Oncol.* 2017;28(2):e14. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e14.
  34. Wilczyński J.R., Wilczyński M., Paradowska E. Cancer stem cells in ovarian cancer—a source of tumor success and a challenging target for novel therapies// *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2496. DOI: 10.3390/ijms23052496.
  35. Zou M., Yin X., Zhou X. et al. Salinomycin-loaded high-density lipoprotein exerts promising anti-ovarian cancer effects by inhibiting epithelial-mesenchymal transition// *Int. J. Nanomedicine.* 2022;17:4059-4071. DOI: 10.2147/IJN.S380598.
  36. Robinson M., Gilbert S.F., Waters J.A. et al. Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in ovarian cancer tumor-initiating cells// *Cancers (Basel).* 2021;13(2):262. DOI: 10.3390/cancers13020262.
- Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;52(2):248-258. DOI: 10.12182/20210360205. (In Chinese)
28. Wang C., Zhang C., Yang S. et al. Identification and validation of m5c-related lncRNA risk model for ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 2023;16(1):96. DOI: 10.1186/s13048-023-01182-6.
  29. Uno K., Iyoshi S., Yoshihara M. et al. Metastatic voyage of ovarian cancer cells in ascites with the assistance of various cellular components. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(8):4383. DOI: 10.3390/ijms23084383.
  30. Markowska A., Kojas Z., Twardawa D. et al. Selected markers of ovarian cancer and their relation to targeted therapy (Review). *Exp. Ther. Med.* 2024;27(5):236. DOI: 10.3892/etm.2024.12523.
  31. Luo L., Zeng J., Liang B. et al. Ovarian cancer cells with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp. Mol. Pathol.* 2011;91(2):596-602. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.06.005.
  32. Chung H., Kim Y.H., Kwon M. et al. The effect of salinomycin on ovarian cancer stem-like cells// *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016;59(4):261-268. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.4.261.
  33. Lee H.G., Shin S.J., Chung H.W. et al. Salinomycin reduces stemness and induces apoptosis on human ovarian cancer stem cell. *J. Gynecol. Oncol.* 2017;28(2):e14. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e14.
  34. Wilczyński J.R., Wilczyński M., Paradowska E. Cancer stem cells in ovarian cancer—a source of tumor success and a challenging target for novel therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2496. DOI: 10.3390/ijms23052496.
  35. Zou M., Yin X., Zhou X. et al. Salinomycin-loaded high-density lipoprotein exerts promising anti-ovarian cancer effects by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *Int. J. Nanomedicine.* 2022;17:4059-4071. DOI: 10.2147/IJN.S380598.
  36. Robinson M., Gilbert S.F., Waters J.A. et al. Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in ovarian cancer tumor-initiating cells. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):262. DOI: 10.3390/cancers13020262.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Буланов Дмитрий Владимирович** – канд. мед. наук, врач-патологоанатом, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0009-0005-3772-6643, SPIN: 2641-6658, Author ID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science Researcher ID: KVV-3412-2024.

**Соловьева Анна Михайловна** – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия. ORCID: 0009-0006-9569-5045.

## ABOUT THE AUTHORS

**Dmitriy V. Bulanov** – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Institute of Human Biology and Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0005-3772-6643, SPIN: 2641-6658, Author ID: 1102049, Scopus Author ID: 57189492346, Web of Science Researcher ID: KVV-3412-2024.

**Anna M. Soloveva** – Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0006-9569-5045.

## Этиопатогенетические аспекты использования пробиотических препаратов у пациентов с ожирением и избыточной массой тела

А.Е. Каравозова<sup>1</sup>, В.Е. Менщикова<sup>1</sup>, Т.В. Карцева<sup>1</sup>, Т.И. Рябиченко<sup>2</sup>, О.О. Обухова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия ожирение и избыточная масса тела стали одной из существенных проблем общемирового здравоохранения. Неуклонный рост заболеваемости, формирование осложнений и коморбидных состояний, инвалидизация и увеличение смертности у пациентов с ожирением указывают на необходимость разработки новых методов лечения и профилактики данного заболевания. Доказано, что некоторые пробиотические препараты способствуют снижению массы тела. В обзоре представлен анализ данных современных отечественных и зарубежных исследований, касающихся применения определенных штаммов бактерий у лиц с ожирением и избыточной массой тела с превентивной и терапевтической целями. Рассмотрены как «классические» анаэробные микроорганизмы (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces boulardii*), так и пробиотики «следующего» поколения (*Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides* spp., *Streptococcus* spp., *Eubacterium rectale*, *Blautia* spp., *Christensenella minuta*). Описаны основные патогенетические аспекты снижения массы тела при применении указанных пробиотических препаратов (уменьшение проницаемости и усиление защитных функций кишечного эпителия, воздействие на микробиом пищеварительной системы, проявление противовоспалительной активности).

**Ключевые слова:** ожирение, микробиота кишечника, этиопатогенез, анаэробные штаммы бактерий, пробиотики.

**Образец цитирования:** Каравозова А.Е., Менщикова В.Е., Карцева Т.В., Рябиченко Т.И., Обухова О.О. Этиопатогенетические аспекты использования пробиотических препаратов у пациентов с ожирением и избыточной массой тела // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):97-111. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-97-111

## Etiopathogenetic aspects of the use of probiotics in obese and overweight patients

A.E. Karavozova<sup>1</sup>, V.E. Menshchikova<sup>1</sup>, T.V. Kartseva<sup>1</sup>, T.I. Ryabichenko<sup>2</sup>, O.O. Obukhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

In recent decades, obesity and overweight have become one of the significant problems of global public health. The steady growth of morbidity, development of complications and comorbid conditions, disability and an increase in mortality in obese patients indicate the need to develop new methods of treatment and prevention of this disease. It has been proven that some probiotics contribute to weight loss. The review presents an analysis of data from modern domestic and foreign

Поступила в редакцию 26.02.2025  
Прошла рецензирование 17.03.2025  
Принята к публикации 07.04.2025

Автор, ответственный за переписку  
Каравозова Анастасия Евгеньевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
E-mail: nastya\_vae100@mail.ru

Received 26.02.2025  
Revised 17.03.2025  
Accepted 07.04.2025

Corresponding author  
Anastasia E. Karavozova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: nastya\_vae100@mail.ru



studies concerning the use of certain bacterial strains in obese and overweight people for preventive and therapeutic purposes. Both classic probiotics with anorexigenic effect (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces boulardii*) and next-generation ones (*Akkermansia muciniphila*, *Enterococcus* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides* spp., *Streptococcus* spp., *Eubacterium rectale*, *Blautia* spp., *Christensenella minuta*) are considered. The main pathogenetic aspects of weight loss when using these probiotics (reduced permeability and enhanced protective functions of the intestinal epithelium, effects on the gut microbiome, anti-inflammatory activity) are described.

**Keywords:** obesity, gut microbiota, etiopathogenesis, bacterial strains with anorexigenic effects, probiotics.

**Citation example:** Karavozova A.E., Menshchikova V.E., Kartseva T.V., Ryabichenko T.I., Obukhova O.O. Etiopathogenetic aspects of the use of probiotics in obese and overweight patients. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):97-111. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-97-111

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность ожирения повсеместно продолжает увеличиваться, приобретая масштабы пандемии, что делает данное заболевание общемировой проблемой [1]. По данным ВОЗ в 2022 г. избыточная масса тела была зафиксирована более чем у 2,5 млрд взрослых людей, из которых более трети страдали ожирением. В то же время индекс массы тела, превышающий значение 25, имели порядка 37 млн детей младше 5 лет и более 390 млн лиц в возрасте от 5 до 19 лет, среди которых диагноз «ожирение» был поставлен 160 млн [2]. Экспертная оценка показала, что при условии сохранения темпов прироста к 2030 г. приблизительно 60 % населения планеты будут иметь избыточную массу тела [3]. Рост заболеваемости, высокие риски развития осложнений и преждевременной смерти определяют необходимость поиска наиболее оптимальной стратегии вмешательств, направленных на лечение и профилактику ожирения [4].

Доказано, что в формировании экзогенно-конституционального ожирения участвует не только совокупность факторов «генетика, пищевые привычки и отсутствие физической активности», но и состав микробиоты кишечника [5, 6]. Поэтому помимо «классических» вариантов терапии, к которым относится применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид) или ингибитора желудочно-кишечных липаз (орлистат), научное сообщество сосредоточилось на исследовании микробиома кишечника как возможной цели для борьбы с ожирением [6].

Согласно Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (ISAPP), пробиотики определяются как «живые микроорганизмы, которые при приеме в адекватных

## INTRODUCTION

The prevalence of obesity continues to increase worldwide reaching pandemic proportions, making this disease a global problem [1]. According to WHO, in 2022, overweight was recorded in more than 2,5 billion adults, of whom more than a third were obese. At the same time, about 37 million children under 5 years of age and more than 390 million people aged 5 to 19 years had a body mass index exceeding 25, of which 160 million were diagnosed with obesity [2]. Expert assessment has shown that, on condition the existing growth rate is maintained, approximately 60% of the world's population will be overweight by 2030 [3]. The increase in morbidity, high risks of complications and premature death determine the need to find the most optimal strategy for treatment and prevention of obesity [4].

It has been proven that not only the combination of such factors as genetics, dietary habits and lack of physical activity, but also the gut microbiota composition are involved in the development of diet-induced and genetically inherited obesity [5, 6]. Therefore, in addition to classical treatment options, which include the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (liraglutide) or an intestinal lipase inhibitor (orlistat), the scientific community has focused on studying the gut microbiome as a possible target for combating obesity [6].

According to the International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP), probiotics are defined as “live microorganisms which, when administered in adequate amounts, confer a health benefit on the host” [7]. The use of gut bacteria strains with anorexigenic effect as probiotics in combination with dietary pattern modification is considered a more accessible and cost-effective method for preventing the development of obesity for both the

количествах приносят пользу здоровью хозяина» [7]. Использование анорексигенных штаммов бактерий желудочно-кишечного тракта в качестве пробиотических препаратов в совокупности с изменением рациона питания считается более доступным и экономически выгодным методом предотвращения развития ожирения как для населения, так и для системы здравоохранения по сравнению с другими медикаментозными и хирургическими вмешательствами [8].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов исследований, посвященных изучению влияния приема пробиотических препаратов на снижение массы тела и уменьшение объема висцерального жира в организме у лиц с ожирением и избыточной массой тела и оценке механизмов воздействия наиболее значимых микроорганизмов на предотвращение развития этого заболевания.

## «КЛАССИЧЕСКИЕ» ПРОБИОТИКИ

Модуляция микробиоты кишечника пробиотиками может способствовать снижению веса, индекса массы тела и процента содержания жира в организме. Из этого следует, что пробиотические штаммы могут использоваться при лечении ожирения или в качестве его профилактики для лиц из группы риска [4]. Наиболее изученные пробиотики, хорошо зарекомендовавшие себя в борьбе с ожирением – *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, а также представитель дрожжевых грибов *Saccharomyces boulardii* [9, 10]. К изученным механизмам действия данных «классических» пробиотиков при ожирении относятся: модуляция кишечной микрофлоры и устранение дисбиоза кишечника, усиление барьерной функции колоноцитов с уменьшением явлений эндотоксемии и последствий окислительного стресса, что положительно влияет на энергетический обмен в жировой и других тканях [6].

***Bifidobacterium (B.) spp.*** Использование пробиотических составов, содержащих бифидобактерии (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. animalis* subsp. *lactis*), в лечении у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и неалкогольной жировой болезнью печени показало снижение массы тела и активности маркеров стеатогепатоза, а также уменьшение уровня глюкозы сыворотки крови и степени инсулинорезистентности [11]. Экспериментально подтверждено, что *B. animalis* subsp. *lactis* 420 (B420) участвует в создании плотных соединений между эпители-

population and the health care system compared to other approaches – medication and surgical interventions [8].

## AIM OF THE RESEARCH

Analysis of the results of studies devoted to the effects of probiotics on weight loss and decrease in the visceral fat volume in obese and overweight individuals and assessment of the mechanisms of action of the most significant microorganisms in preventing this disease development.

## CLASSICAL PROBIOTICS

Modulation of the gut microbiota by probiotics can contribute to weight loss, decrease in body mass index and body fat percentage. This suggests that probiotic strains can be used in the treatment of obesity or its prevention for individuals at risk [4]. The most studied probiotics that have proven themselves in the fight against obesity are *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and the yeast *Saccharomyces boulardii* [9, 10]. The studied mechanisms of action of these classical probiotics in obesity include: modulation of the gut microflora and amelioration of intestinal dysbiosis, improvement of colonocyte barrier function with a decrease in endotoxemia and oxidative stress consequences, which has positive effect on energy metabolism in adipose and other tissues [6].

***Bifidobacterium (B.) spp.*** The use of probiotics containing bifidobacteria (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. animalis* subsp. *lactis*) in the treatment of patients with obesity, diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease showed a decrease in body weight and activity of fatty liver disease markers, as well as a decrease in serum glucose levels and degree of insulin resistance [11]. It has been experimentally confirmed that *B. animalis* subsp. *lactis* 420 (B420) is involved in the recovery of tight junctions between epithelial cells, which leads to a decrease in intestinal permeability by preventing bacterial translocation and reducing the inflammatory activity derived from lipopolysaccharides [9, 10]. All of the above mechanisms lead to an increase in insulin sensitivity in the hypothalamus, which improves satiety [9]. The study of the presented strain, performed by Uusitupa et al. (2020) [10], proved its ability to restore the gut microbiome by increasing the abundance of *Akkermansia muciniphila*. When exposed to *B. infantis* and *B. bifidum*, there was a significant decrease in the level of intestinal endotoxins without an increase in IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  [1, 12, 13]. When studying the gut microbiota composition in adults and children, a lower abundance of *Bifidobacterium* was recorded in obese

альными клетками, что приводит к снижению проницаемости кишечника путем предотвращения транслокации бактерий и снижения активности воспаления, обусловленного действием липополисахаридов [9, 10]. Все вышеперечисленные механизмы приводят к увеличению чувствительности к инсулину в гипоталамусе, что ускоряет появление чувства насыщения [9]. Исследование представленного штамма, проведенное Н.М. Уситупа et al. (2020) [10], доказало его способность к восстановлению микробиоценоза кишечника путем увеличения распространенности *Akkermansia muciniphila*. При воздействии *B. infantis* и *B. bifidum* отмечалось значительное снижение уровня эндотоксинов в кишечнике без увеличения ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  [1, 12, 13]. При изучении состава микробиоты кишечника у взрослых и детей зарегистрировано более низкое количество *Bifidobacterium* у лиц с ожирением, чем у здоровых добровольцев [1, 14, 15]. Однако итальянское исследование детского населения 7–17 лет 2024 г. выявило, что количество *B. longum* subsp. *infantis* и *B. breve* было выше у детей с ожирением, а *B. bifidum* и *B. longum* subsp. *longum* – ниже по сравнению со здоровыми детьми [14].

***Lactobacillus (L.) spp.*** По данным Е. Amabebe et al. (2020) [8] более 60 % исследовательских работ, проведенных по 2020 г., продемонстрировали снижение массы тела и/или жира в организме человека, зависящее от вида *Lactobacillus*. При исследовании 43 добровольцев с избыточной массой тела, которые в течение 12 нед каждый день потребляли 200 г ферментированного молока, содержащего штамм *L. gasseri*, наблюдалось значительное снижение висцерального и подкожного жира, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), окружностей талии и бедер по сравнению с лицами, которые употребляли ферментированное молоко без добавок [15]. Добавление в рацион питания с высоким содержанием жиров *L. paracasei* F19 оказывало анорексигенное действие на организм, снижая уровень триацилглицеринов в сыворотке и уменьшая отложение жира в печени [16]. Пробиотики *L. curvatus* HY7601 и *L. plantarum* KY1032 также вызывали снижение массы тела, ИМТ и окружности талии [17, 18]. В исследовании на лабораторных животных *L. fermentum* CECT5716 продемонстрировал противовоспалительное действие, способность модулировать состав микробиоты, увеличивая содержание *Akkermansia* spp., *Bacteroides*, уменьшая количество *Erysipelotrichi* и *Clostridium* spp. с последую-

individuals than in healthy volunteers [1, 14, 15]. However, an Italian study of the child population aged 7–17 years in 2024 found that the abundance of *B. longum* subsp. *infantis* and *B. breve* was higher in obese children, and *B. bifidum* and *B. longum* subsp. *longum* were lower compared to healthy children [14].

***Lactobacillus (L.) spp.*** According to Amabebe et al. (2020) [8], more than 60% of studies conducted by 2020 have demonstrated a reduction in body weight and/or body fat in humans, depending on the *Lactobacillus* species. In a study of 43 overweight volunteers who consumed 200 g of fermented milk containing the *L. gasseri* strain daily for 12 weeks, there was a significant decrease in visceral and subcutaneous fat, body weight, body mass index (BMI), waist and hip circumferences compared to individuals who consumed fermented milk without supplements [15]. Supplementation of a high-fat diet with *L. paracasei* F19 had an anorexigenic effect, reducing serum triacylglycerol levels and reducing fat storage in the liver [16]. *L. curvatus* HY7601 and *L. plantarum* KY1032 probiotics also caused a decrease in body weight, BMI and waist circumference [17, 18]. In a model of high fat diet-induced obesity in mice, *L. fermentum* CECT5716 demonstrated anti-inflammatory properties, the ability to modulate the microbiota composition, restoring *Akkermansia* spp. abundance, *Bacteroides*, reducing the abundance of *Erysipelotrichi* and *Clostridium* spp. with subsequent restoration of endothelial function [19]. However, it should be noted that some *Lactobacillus* species, including *L. acidophilus*, may be associated with weight gain due to their limited ability to breakdown fructose or glucose [20], but a study by Chinese scientists has confirmed the anorexigenic effects of this probiotic by enhancing glucose and lipid metabolism, suppressing the activity of obesogenic flora, as well as maintaining the intestinal barrier integrity, reducing metabolic endotoxemia, and inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [21].

***Saccharomyces (S.) boulardii*.** It is known that the use of yeast probiotics, which include *S. boulardii*, in mice models led not only to a change in the gut microbiota composition with a decrease in representatives of the phylum *Firmicutes* and an increase in *Bacteroidetes*, but also a decrease in circulating inflammatory mediators and, as a result, in fat mass [8]. In addition, a 2021 Brazilian study demonstrated that in mice with streptozocin-induced diabetes mellitus, administration of *S. boulardii* for 8 weeks significantly decreased oxidative stress parameters (reduced carbonylated protein concentration and increased activity of antioxidant enzymes – superox-



щим восстановлением эндотелиальной функции [19]. Однако заметим, что некоторые виды *Lactobacillus*, включая *L. acidophilus*, могут быть связаны с увеличением массы тела в результате их ограниченной способности расщеплять фруктозу или глюкозу [20], но в работе китайских ученых были подтверждены анорексигенные эффекты этого пробиотика за счет усиления метаболизма глюкозы и липидов, подавления активности обесогенной флоры, а также поддержания целостности кишечного барьера, уменьшения метаболической эндотоксемии и супрессии сигнального пути TLR4/NF-κB [21].

***Saccharomyces (S.) boulardii*.** Известно, что применение дрожжевых пробиотиков, к которым относится *S. boulardii*, в исследованиях на лабораторных животных привело не только к изменению состава микробиоты кишечника с уменьшением представителей филума *Firmicutes* и увеличением *Bacteroidetes*, но и снижению циркулирующих воспалительных медиаторов и, как следствие, потере жировой массы [8]. Кроме того, в бразильском исследовании 2021 г. было продемонстрировано, что у мышей с сахарным диабетом, индуцированным стрептозоцином, при использовании *S. boulardii* через 8 нед достоверно снижались показатели, характеризующие окислительный стресс (уменьшалась концентрация карбонилированного белка и повышалась активность антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), и купировались признаки дегенерации гепатоцитов [22]. Помимо этого в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, в котором участвовали 25 взрослых добровольцев с подтвержденным диагнозом «ожирение», совместное введение *S. boulardii* и супероксиддисмутазы в течение 60 дней привело к потере веса и снижению жировой массы с сохранением мышечной массы и уменьшению степени инсулинорезистентности [23].

## ПРОБИОТИКИ «СЛЕДУЮЩЕГО» ПОКОЛЕНИЯ

В связи с развитием в последние годы мультиомиксных технологий были выявлены новые штаммы бактерий, обладающих полезными для макроорганизма свойствами, которые назвали пробиотиками «следующего» поколения. На сегодняшний день данные представители микробиома находятся в центре внимания исследователей, и появляется все больше доказательств их терапевтического потенциала при ожирении и связанных с ним осложнений [6].

ide dismutase and glutathione peroxidase), and signs of hepatocyte degeneration were attenuated [22]. In addition, in a placebo-controlled randomized trial involving 25 adult volunteers with confirmed obesity, co-administration of *S. boulardii* and superoxide dismutase for 60 days resulted in weight loss and fat mass decrease with preserved muscle mass and reduced insulin resistance [23].

## NEXT-GENERATION PROBIOTICS

Owing to the development of multi-omics technologies in recent years, new bacterial strains with beneficial for a macroorganism properties have been identified, called “next-generation probiotics”. Today, these representatives of the microbiome are the focus of researchers, and there is increasing evidence of their therapeutic potential for the treatment of obesity and its complications [6].

***Akkermansia (A.) muciniphila*** is one of the few intestinal microbes whose role in preventing obesity is positively assessed by the authors of reviews unanimously [5, 8]. According to Vallianou et al. (2023) [6], this type of bacteria is the most studied and promising innovative next-generation probiotic, since oral administration of the probiotic containing *A. muciniphila* for 3 months by overweight and obese patients was safe, well tolerated, besides, there was no rebound syndrome after its withdrawal. It was found that *A. muciniphila* performs its functions by mucin degradation: these bacteria are able to produce energy substrates (acetate and propionate) for other bacteria and tissues of the macroorganism and, through a feedback mechanism, stimulate the synthesis of mucin by intestinal epithelial cells, which allows for the permanent restoration of gut mucin to protect colonocytes [24]. In addition, these microbes reduce the production of bacterial lipopolysaccharides and prevent intestinal inflammation, which also contributes to anorexigenic and metabolic effects, including a decrease in serum glucose levels and an improvement in tissue insulin sensitivity (Fig. 1) [25].

***Enterococcus (E.) spp.*** It is known that *Enterococcus* strains are also used as probiotic agents [26]. Pathogenetically, an anorexigenic effect may be due to the production of myristoleic acid (long-chain unsaturated fatty acid) by *E. faecalis*, which activates brown adipose tissue and is involved in beige fat formation [27], and also has anti-inflammatory properties (reduces levels of TNF-α, IL-6, IL-8), regulates cholesterol absorption, improves enterocyte integrity [28] and inhibits lipid accumulation [26]. When assessing the diversity of the anaerobic intestinal microbiota in children and ado-



***Akkermansia (A.) muciniphila*** – один из немногих микробов желудочно-кишечного тракта, роль которого в предотвращении ожирения оценивается авторами обзорных статей единогласно положительно [5, 8]. По мнению N.G. Vallianou et al. (2023) [6], этот вид бактерий является наиболее изученным и перспективным инновационным пробиотиком «следующего» поколения, так как пероральный прием пробиотика, содержащего *A. muciniphila*, в течение 3 месяцев пациентами с избыточной массой тела и ожирением был безопасным, хорошо переносился, а также отмечалось отсутствие синдрома рикошета после его отмены. Было выяснено, что *A. muciniphila* осуществляет свои функции путем деградации муцина: эти бактерии способны производить энергетические субстраты (ацетат и пропионат) для других бактерий и тканей макроорганизма и по механизму обратной связи стимулировать синтез муцина эпителиальными клетками кишечника, что позволяет постоянно обновлять слой слизи для защиты колоноцитов [24]. Кроме того, эти микробы снижают продукцию бактериальных липополисахаридов и ограничивают активность воспаления, что также способствует анорексигенным и метаболическим эффектам, в том числе снижению уровня глюкозы сыворотки крови и улучшению инсулиновой чувствительности тканей (рис. 1) [25].

***Enterococcus (E.) spp.*** Известно, что штаммы *Enterococcus* также применяются в качестве пробиотических средств [26]. Патогенетически анорексигенный эффект может быть обусловлен выработкой *E. faecalis* миристиолеиновой кислоты (длинноцепочечная ненасыщенная жирная кислота), которая активирует бурую жировую ткань и образование бежевого жира [27], а также обладает противовоспалительными свойствами (снижение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8), регулирует абсорбцию холестерина, обеспечивает улучшение целостности энтероцитов [28] и ингибирует накопление липидов [26]. При оценке разнообразия анаэробной кишечной микробиоты у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением группой российских авторов отмечены достоверно более низкое содержание *E. mundtii*, чем у контрольной группы (здоровые пациенты) [29].

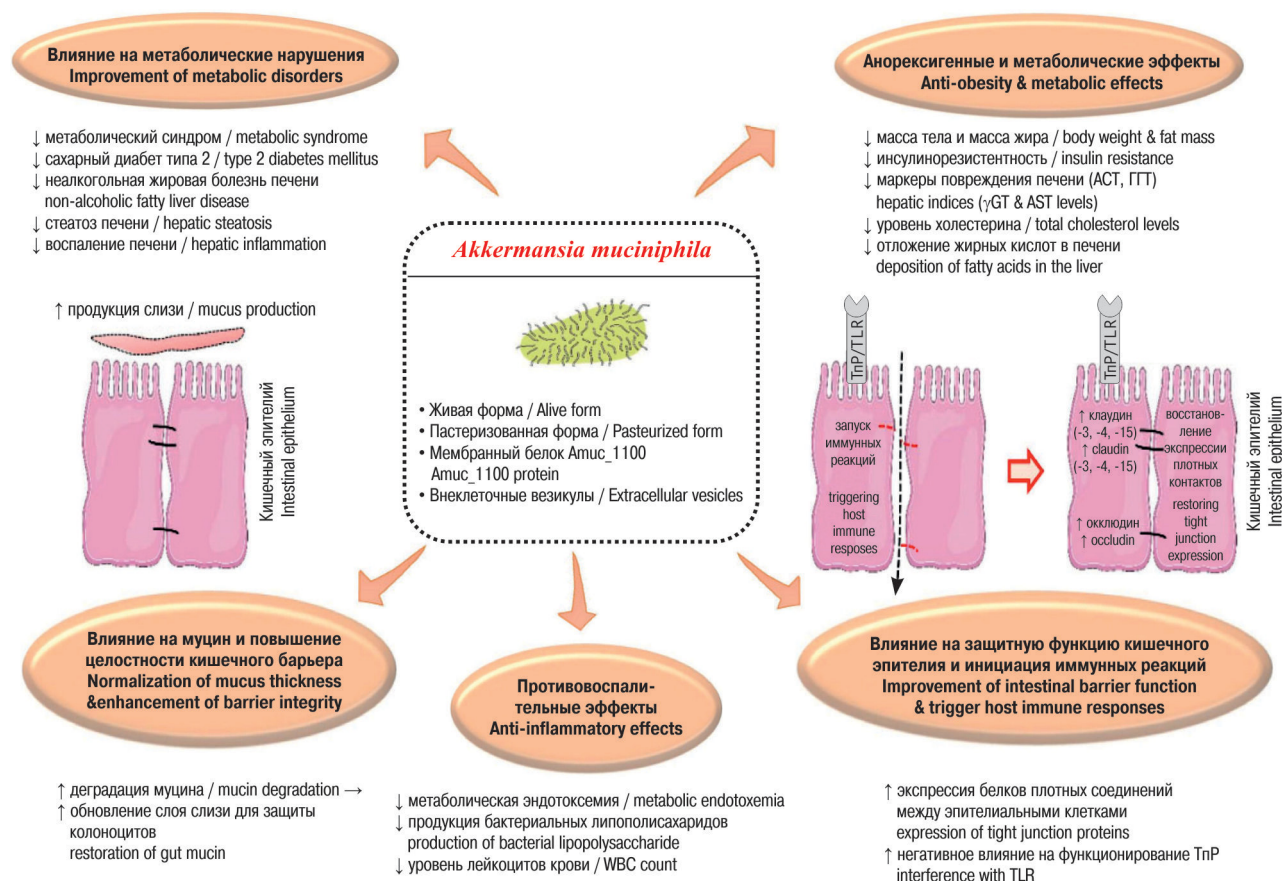
***Faecalibacterium (F.) prausnitzii*** также считается пробиотиком нового поколения [6]. В ряде исследований продемонстрировано, что количество грамположительных анаэробных бактерий *F. prausnitzii* уменьшается у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [30].

lescents with diet-induced and genetically inherited obesity, a group of Russian authors noted a significantly lower count of *E. mundtii* than in the control group (healthy patients) [29].

***Faecalibacterium (F.) prausnitzii*** is also considered a new-generation probiotic [6]. Several studies have shown that the abundance of gram-positive anaerobic bacteria *F. prausnitzii* is decreased in patients with obesity and metabolic syndrome [30]. This type of bacteria exerts its anorexigenic effects due to anti-inflammatory properties, including butyrate production [31], a positive effect on the intestinal barrier integrity [32], and decrease in calorie intake with simultaneous activation of lipid and glucose metabolism in the liver and adipose tissue, as evidenced by the regulation of gene expression associated with fat metabolism, including ACC1, FAS, SREBP1c, as well as leptin and adiponectin [33]. However, opposite results were also obtained: children with obesity had higher levels of *F. prausnitzii* compared to the control group [34].

***Bacteroides (B.) spp.*** According to a number of authors, the most important marker of obesity is an increase in the ratio of *Firmicutes/Bacteroidetes* representatives [8]. In general, studies on the gut microbiota have shown that obesity is associated with a decrease in gram-negative bacteria, in particular *Bacteroidetes* [35], and an increase in their number contributed to reduced risk of obesity [36]. These microorganisms are known to have a positive effect on the human immune system, maintain micro-ecological balance in the gastrointestinal tract and accelerate angiogenesis in the intestinal mucosa [37]. The *B. stercoris* species is capable of inhibiting lipid accumulation in preadipocytes, reducing leptin and triglyceride levels, and restoring glucose sensitivity in cells and tissues [38], which is also characteristic of the *B. uniformis* species [39], exerting a number of anti-inflammatory effects (increased concentrations of IL-10 and TSLP and IL-33 cytokines involved in the induction of Treg and activation of type 2 innate lymphoid cells) [40]. The action of *B. thetaiotaomicron* is associated with glutamate fermentation, which is probably due to the involvement of this amino acid in appetite regulation (glutamate-gated signaling neurons of the hypothalamus responsible for satiety) [43]. At the same time, the results of some studies demonstrate negative correlations, for example, in a systematic review devoted to the relationship between diet, microbiota and obesity in children and adolescents [41].

***Streptococcus (S.) spp.*** The data concerning *Streptococcus* can be considered ambiguous. In a study performed in 2022 by Ma et al. [42] in a group



**Рис. 1.** Влияние *Akkermansia muciniphila* и продуктов ее жизнедеятельности на ожирение и связанные с ним расстройства (↑ – увеличение; ↓ – уменьшение; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ТпР – Toll-подобные рецепторы (по [6])

**Fig. 1.** Effects of *Akkermansia muciniphila* and its derived products in obesity and related disorders (↑ – increase; ↓ – decrease; WBC – white blood cells; AST – aspartate aminotransferase; γGT – gamma-glutamyl transferase; TLR – Toll-like receptors (according to [6])

Свои анорексигенные эффекты этот вид бактерий осуществляет за счет противовоспалительных свойств, в том числе благодаря продукции бутирата [31], положительного влияния на целостность кишечного барьера [32], снижения потребления калорий с одновременной активацией обмена липидов и глюкозы в печени и жировой ткани, о чем свидетельствует регулирование экспрессии генов, связанных с метаболизмом жиров, включая ACC1, FAS, SREBP1c, лептин и адипонектин [33]. Однако были получены и противоположные результаты: у детей с ожирением по сравнению с контрольной группой была более высокая численность *F. prausnitzii* [34].

**Bacteroides (B.) spp.** По мнению ряда авторов, важнейшим маркером ожирения является увеличение соотношения представителей филумов *Firmicutes/Bacteroidetes* [8]. В целом исследования микробиоты кишечника показали, что ожирение связано с уменьшением количества грам-

of adults, it was shown that *Streptococcus* abundance was significantly reduced in obese patients. In addition, it was emphasized that the species *S. salivarius* subsp. *thermophiles* may in the future become an effective probiotic for the prevention of obesity and related disorders. In a study on the effect of diet on childhood obesity (among children aged 6–12 years), it was shown that after dietary correction, *Streptococcus* abundance increased [43]. However, when analyzing the fecal microbiota in children and adolescents [44], as well as adults [45], a positive correlation of *Streptococcus* with obesity was found. In a domestic study on the state of the gut microbiota in adolescents aged 12–15 years with overweight and obesity, an excessive growth of microbes of this group was revealed [46]. *Streptococcus*, as representatives of the *Firmicutes* phylum, causes body fat accumulation, increasing the energy intake from food [47].

**Eubacterium (E.) rectale** produce short-chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate) [48],

отрицательных бактерий, в частности *Bacteroidetes* [35], а увеличение их количества способствовало снижению риска развития ожирения [36]. Известно, что эти микроорганизмы положительно влияют на иммунную систему человека, сохраняют микробиологический баланс в органах желудочно-кишечного тракта и ускоряют ангиогенез в слизистой оболочке кишечника [37]. Вид *B. stercoris* способен ингибировать накопление липидов в преадипоцитах, снижать уровень лептина и триглицеридов, а также восстанавливать чувствительность к глюкозе клеток и тканей [38], что свойственно также для вида *B. uniformis* [39], имеющего ряд противовоспалительных эффектов (увеличение концентрации ИЛ-10 и цитокинов TSLP и ИЛ-33, участвующих в индукции Treg и активации врожденных лимфоидных клеток 2-го типа) [40]. Действие *B. thetaiotaomicron* связывают с ферментированием глутамата, которое, вероятно, обусловлено вовлечением этой аминокислоты в регуляцию аппетита (глутаматергических сигнальных нейронов гипоталамуса, отвечающих за чувство насыщения) [43]. В то же время результаты некоторых исследований демонстрируют отрицательные корреляционные связи – например, в систематическом обзоре, посвященном связи диеты, микробиоты и ожирения у детей и подростков [41].

***Streptococcus (S.) spp.*** Неоднозначными можно считать данные, касающиеся *Streptococcus*. В исследовании, проведенном в 2022 г. М. Ма et al. [42] в группе взрослых людей, было показано, что численность микроорганизмов рода *Streptococcus* была значительно снижена у пациентов с ожирением. Кроме того, сделан акцент на том, что вид *S. salivarius* subsp. *thermophiles* может в перспективе стать эффективным пробиотиком для профилактики ожирения и связанных с ним расстройств. В работе, изучающей влияние диеты на детское ожирение (среди детей в возрасте 6–12 лет), показано, что после коррекции питания увеличивалось содержание *Streptococcus* [43]. Однако при анализе фекальной микробиоты у детей и подростков [44], а также взрослых [45] была выявлена положительная корреляция *Streptococcus* с ожирением. В отечественном исследовании состояния кишечной микробиоты у подростков 12–15 лет с избыточной массой тела и ожирением был выявлен избыточный рост микробов данной группы [46]. *Streptococcus*, как представители филума *Firmicutes*, вызывают накопление жира в организме, увеличивая получение энергии из пищи [47].

which mediate the activation of G-protein-coupled receptors, causing a decrease in fat accumulation in adipose tissue and enhancing lipid metabolism, and also ensure the gut epithelium integrity by reducing bacterial translocation and inhibiting the action of pro-inflammatory interleukins [49]. Based on the pathogenetic aspects presented, it can be concluded that bacteria of this species should have potentially anorexigenic properties, but this is refuted by the results of research. Thus, in a 2021 Brazilian study [50], which included 109 people, it was noted that *E. rectale* were more abundant in groups of obese and overweight people. Similar results were demonstrated in a 2022 Mexican study [35]. In turn, according to data from the French weight loss program through dietary intervention [51] and after bariatric surgery [52], the abundance of *E. rectale* decreased as expected.

***Blautia (B.) spp.*** A systematic review that pooled data from 170 studies published between January 2013 and March 2024 on the association of *Blautia* with obesity highlighted the inconsistency of the data obtained. However, in general, *Blautia* is described as a bacterium with anorexigenic properties, since in more than 60% of the studies reviewed, the abundance of bacteria of this genus in the fecal microbiota were negatively correlated with obesity [53]. Pathogenetically, this is explained by the ability of *Blautia* to produce short-chain fatty acids, maintain gut barrier integrity, reduce the inflammatory response activity and influence the composition of commensals [54]. In addition, several animal studies have shown probiotic activity for species *B. hansenii*, *B. wexlerae*, *B. coccoides*, *B. producta* and *B. luti* [53].

***Christensenella (C.) minuta*.** *Christensenella* spp. are Gram-negative anaerobic bacteria that are highly prevalent in the intestines of individuals with normal BMI and are associated with decreased serum levels of low-density lipoproteins, triglycerides, and ALT [6, 55]. The *C. minuta* DSM33407 strain has been proposed as a next-generation probiotic based on its ability to reduce the obesogenic effects of diet demonstrated in a study in mice by Mazier et al. Supplementation with *C. minuta* DSM33407 reduced serum glucose and leptin levels, influenced hepatic lipid metabolism by inhibiting *de novo* lipogenesis, and contributed to the maintenance of the intestinal epithelium integrity, as well as caused a decrease in the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio [56].

## CONCLUSION

Since obesity is a serious public health problem worldwide, there is an urgent need to find rational



***Eubacterium (E.) rectale*** продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират) [48], которые являются посредниками в активации рецепторов, связанных с G-белком, обуславливая снижение накопления жира в жировой ткани и ускоряя метаболизм липидов, а также обеспечивают целостность эпителия желудочно-кишечного тракта за счет уменьшения транслокации бактерий и угнетения действия провоспалительных интерлейкинов [49]. Опираясь на представленные патогенетические аспекты, можно сделать вывод о том, что бактерии данного вида должны обладать потенциально анорексигенными свойствами, однако это опровергается результатами проведенных научных работ. Так, в бразильском исследовании 2021 г. [50], в которое было включено 109 чел., отмечалось, что *E. rectale* были более многочисленны в группах людей с ожирением и с избыточным весом. Сходные результаты отмечались в мексиканском исследовании 2022 г. [35]. В свою очередь, по данным французской программы по снижению веса путем диетической коррекции [51] и после проведения бариатрических операций [52] закономерно уменьшался количественный состав *E. rectale*.

***Blautia (B.) spp.*** В систематическом обзоре, который объединил данные 170 исследований, опубликованных в период с января 2013 г. по март 2024 г., посвященных изучению связи *Blautia* с ожирением, акцентируется внимание на противоречивости полученных данных. Однако в целом *Blautia* описывается как бактерия, обладающая анорексигенными свойствами, так как более чем в 60 % рассматриваемых исследований количественные показатели бактерий данного рода в фекальной микробиоте отрицательно коррелировали с ожирением [53]. Патогенетически это объясняется способностью *Blautia* производить короткоцепочечные жирные кислоты, сохранять целостность кишечного барьера, уменьшать активность воспалительной реакции и влиять на состав симбиотических микроорганизмов [54]. Кроме того, несколько исследований, проведенных на лабораторных животных, показали пробиотическую активность на уровне вида для *B. hansenii*, *B. wexlerae*, *B. coccoides*, *B. producta* и *B. luti* [53].

***Christensenella (C.) minuta*.** *Christensenella* spp. – грамотрицательные анаэробные бактерии, значительно распространенные в кишечнике у лиц с нормальным ИМТ и ассоциированные со снижением уровня липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и АЛТ в сыворотке крови

and effective agents for prevention and treatment of obesity and related disorders. Studying the role of intestinal microbiota in the development of obesity and using probiotic strains with anorexigenic properties in risk groups and patients with this diagnosis is a promising direction for expanding the possibilities of this disease prevention and treatment. Anorexigenic properties have been demonstrated by both classical probiotics, which include *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*, and newer representatives of the human microbiome – *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, etc. They perform their action by reducing permeability and enhancing protective properties of the intestinal epithelium, influencing the gut microbiome and increasing anti-inflammatory activity.

It should be emphasized that there is a need to initiate long-term and large-scale clinical studies to provide more precise recommendations in terms of the use of strains, doses and duration of administration of various microbial preparations. Besides, studies should be conducted in homogenous populations in terms of the sex and age of volunteers. For an optimal and high-quality assessment of the effect of probiotic strains, it is essential that the studies are conducted without other weight loss-related interventions (dietary recommendations and physical activity programs), which will allow assessing the specific effectiveness of preparations.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

[6, 55]. Штамм *C. minuta* DSM33407 был предложен в качестве пробиотика «следующего» поколения на основании его способности снижать обесогенные эффекты диеты, продемонстрированной в исследовании W. Mazier et al. (2021) на лабораторных мышах. Добавление в пищу *C. minuta* DSM33407 позволяло снизить уровни глюкозы и лептина в сыворотке крови, оказывало влияние на обмен липидов в печени за счет ингибирования липогенеза *de novo* и способствовало поддержанию целостности эпителия кишечника, а также вызывало снижение соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes* [56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с тем, что ожирение представляет собой серьезную проблему для общественного



здравоохранения во всем мире, существует острая необходимость в поиске рациональных и эффективных профилактических и терапевтических средств для борьбы с данным заболеванием и связанными с ним расстройствами. Изучение роли кишечной микробиоты в развитии ожирения и использование в группах риска и у пациентов с данным диагнозом анорексигенных пробиотических штаммов является перспективным направлением для расширения возможностей профилактики и лечения данного заболевания. Анорексигенные свойства продемонстрировали как классические пробиотики, к которым относятся *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces boulardii*, так и более новые представители микробиома человека – *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus*, *Bacteroides* и др. Они осуществляют свое действие за счет снижения проницаемости и усиления защитных свойств эпителия кишечника, влияя на микробиоценоз

желудочно-кишечного тракта и увеличения противовоспалительной активности.

Особо следует отметить, что существует необходимость в инициации продолжительных и масштабных клинических исследований, чтобы дать более точные рекомендации с точки зрения применения штаммов, доз и длительности воздействия различных микробных препаратов. Также заметим, что следует проводить исследования в однородных популяциях с точки зрения пола и возраста добровольцев. Для оптимальной и качественной оценки действия пробиотических штаммов необходимо, чтобы исследования проводились без применения других интервенций, связанных с похудением (диетические рекомендации и программы физической активности), что позволит оценить специфическую эффективность препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pinart M., Dötsch A., Schlicht K. et al. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: a systematic review and meta-analysis // *Nutrients*. 2021;14(1):12. DOI: 10.3390/nu14010012.
2. World Health Organization. One in eight people are now living with obesity. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity> (дата обращения: 30.01.2025).
3. Kelly T., Yang W., Chen C.S. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008;32(9):1431-1437. DOI: 10.1038/ijo.2008.102.
4. Borgeraas H., Johnson L.K., Skattebu J. et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Obes. Rev*. 2018;19(2):219-232. DOI: 10.1111/obr.12626.
5. Liu B.N., Liu X.T., Liang Z.H., Wang J.H. Gut microbiota in obesity // *World J. Gastroenterol*. 2021;27(25):3837-3850. DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3837.
6. Vallianou N.G., Kounatidis D., Tsilingiris D. et al. The role of next-generation probiotics in obesity and obesity-associated disorders: current knowledge and future perspectives // *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(7):6755. DOI: 10.3390/ijms24076755.
7. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;11(8):506-514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
8. Amabebe E., Robert F.O., Agbalalah T. et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut micro-

## REFERENCES

1. Pinart M., Dötsch A., Schlicht K. et al. Gut microbiome composition in obese and non-obese persons: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;14(1):12. DOI: 10.3390/nu14010012.
2. World Health Organization. One in eight people are now living with obesity. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/01-03-2024-one-in-eight-people-are-now-living-with-obesity> (accessed: 30.01.2025).
3. Kelly T., Yang W., Chen C.S. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2008;32(9):1431-1437. DOI: 10.1038/ijo.2008.102.
4. Borgeraas H., Johnson L.K., Skattebu J. et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev*. 2018;19(2):219-232. DOI: 10.1111/obr.12626.
5. Liu B.N., Liu X.T., Liang Z.H., Wang J.H. Gut microbiota in obesity. *World J. Gastroenterol*. 2021;27(25):3837-3850. DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3837.
6. Vallianou N.G., Kounatidis D., Tsilingiris D. et al. The role of next-generation probiotics in obesity and obesity-associated disorders: current knowledge and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(7):6755. DOI: 10.3390/ijms24076755.
7. Hill C., Guarner F., Reid G. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014;11(8):506-514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
8. Amabebe E., Robert F.O., Agbalalah T. et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *Br. J. Nutr*. 2020;123(10):1127-1137. DOI: 10.1017/S0007114520000380.

- biota in homeostasis of energy metabolism // Br. J. Nutr. 2020;123(10):1127-1137. DOI: 10.1017/S0007114520000380.
9. Álvarez-Arraño V., Martín-Peláez S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: A systematic review // Nutrients. 2021;13(10):3627. DOI: 10.3390/nu13103627.
10. Uusitupa H.M., Rasinkangas P., Lehtinen M.J. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 for metabolic health: review of the research // Nutrients. 2020;12(4):892. DOI: 10.3390/nu12040892.
11. Koutnikova H., Genser B., Monteiro-Sepulveda M. et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ Open. 2019;9(3):e017995. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017995.
12. Da Silva C.C., Monteil M.A., Davis E.M. Overweight and obesity in children are associated with an abundance of Firmicutes and reduction of Bifidobacterium in their gastrointestinal microbiota // Child Obes. 2020;16(3):204-210. DOI: 10.1089/chi.2019.0280.
13. Michels N., Zouiouich S., Vanderbauwhede B. et al. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews // Obes. Rev. 2022;23(4):e13409. DOI: 10.1111/obr.13409.
14. Nobili A., Pane M., Skvortsova M. et al. Innovative biomarkers for obesity and type 1 diabetes based on *Bifidobacterium* and metabolomic profiling // Microorganisms. 2024;12(5):931. DOI: 10.3390/microorganisms12050931.
15. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // Eur. J. Clin. Nutr. 2010;64(6):636-643. DOI: 10.1038/ejcn.2010.19.
16. Aronsson L., Huang Y., Parini P. et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANG-PTL4) // PLoS One. 2010;5(9):e13087. DOI: 10.1371/journal.pone.0013087.
17. Ahn H.Y., Kim M., Chae J.S. et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduces fasting triglycerides and enhances apolipoprotein A-V levels in non-diabetic subjects with hypertriglyceridemia // Atherosclerosis. 2015;241(2):649-656. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.030.
18. Li C.P., Chen C.C., Hsiao Y. et al. The role of *Lactobacillus plantarum* in reducing obesity and inflammation: A meta-analysis // Int. J. Mol. Sci. 2024; 25(14):7608. DOI: 10.3390/ijms25147608.
19. Molina-Tijeras J.A., Diez-Echave P., Vezza T. et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 ameliorates high fat diet-induced obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis // Pharmacol. Res. 2021;167:105471. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105471.
20. Drissi F., Merhej V., Angelakis E. et al. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection // Nutr. Diabetes. 2014;4(2):e109. DOI: 10.1038/nutd.2014.6.
21. Kang Y., Kang X., Yang H. et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability // 9. Álvarez-Arraño V., Martín-Peláez S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: A systematic review. *Nutrients*. 2021;13(10):3627. DOI: 10.3390/nu13103627.
10. Uusitupa H.M., Rasinkangas P., Lehtinen M.J. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420 for metabolic health: review of the research // *Nutrients*. 2020;12(4):892. DOI: 10.3390/nu12040892.
11. Koutnikova H., Genser B., Monteiro-Sepulveda M. et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2019;9(3):e017995. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017995.
12. Da Silva C.C., Monteil M.A., Davis E.M. Overweight and obesity in children are associated with an abundance of Firmicutes and reduction of Bifidobacterium in their gastrointestinal microbiota. *Child Obes*. 2020;16(3):204-210. DOI: 10.1089/chi.2019.0280.
13. Michels N., Zouiouich S., Vanderbauwhede B. et al. Human microbiome and metabolic health: An overview of systematic reviews. *Obes. Rev*. 2022;23(4):e13409. DOI: 10.1111/obr.13409.
14. Nobili A., Pane M., Skvortsova M. et al. Innovative biomarkers for obesity and type 1 diabetes based on *Bifidobacterium* and metabolomic profiling. *Microorganisms*. 2024;12(5):931. DOI: 10.3390/microorganisms12050931.
15. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2010;64(6):636-643. DOI: 10.1038/ejcn.2010.19.
16. Aronsson L., Huang Y., Parini P. et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANG-PTL4). *PLoS One*. 2010;5(9):e13087. DOI: 10.1371/journal.pone.0013087.
17. Ahn H.Y., Kim M., Chae J.S. et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduces fasting triglycerides and enhances apolipoprotein A-V levels in non-diabetic subjects with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):649-656. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.030.
18. Li C.P., Chen C.C., Hsiao Y. et al. The role of *Lactobacillus plantarum* in reducing obesity and inflammation: A meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25(14):7608. DOI: 10.3390/ijms25147608.
19. Molina-Tijeras J.A., Diez-Echave P., Vezza T. et al. *Lactobacillus fermentum* CECT5716 ameliorates high fat diet-induced obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis. *Pharmacol. Res*. 2021;167:105471. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105471.
20. Drissi F., Merhej V., Angelakis E. et al. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutr. Diabetes*. 2014;4(2):e109. DOI: 10.1038/nutd.2014.6.
21. Kang Y., Kang X., Yang H. et al. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates obesity in mice through modulation of gut microbiota dysbiosis and intestinal permeability. *Pharmacol. Res*. 2022;175:106020. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106020.

- Pharmacol. Res. 2022;175:106020. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.106020.
22. Barssotti L., Abreu I.C.M.E., Brandão A.B.P. et al. *Saccharomyces boulardii* modulates oxidative stress and renin angiotensin system attenuating diabetes-induced liver injury in mice // Sci. Rep. 2021;11(1):9189. DOI: 10.1038/s41598-021-88497-w.
23. Rondanelli M., Miraglia N., Putignano P. et al. Effects of 60-day *Saccharomyces boulardii* and superoxide dismutase supplementation on body composition, hunger sensation, pro/antioxidant ratio, inflammation and hormonal lipo-metabolic biomarkers in obese adults: A double-blind, placebo-controlled trial // Nutrients. 2021;13(8):2512. DOI: 10.3390/nu13082512.
24. Zhao Y., Yang H., Wu P. et al. *Akkermansia muciniphila*: A promising probiotic against inflammation and metabolic disorders // Virulence. 2024;15(1):2375555. DOI: 10.1080/21505594.2024.2375555.
25. Rodrigues V.F., Elias-Oliveira J., Pereira Í.S. et al. *Akkermansia muciniphila* and gut immune system: A good friendship that attenuates inflammatory bowel disease, obesity, and diabetes // Front. Immunol. 2022;13:934695. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934695.
26. Huang J., Huang J., Yin T. et al. *Enterococcus faecium* R0026 combined with *Bacillus subtilis* R0179 prevent obesity-associated hyperlipidemia and modulate gut microbiota in C57BL/6 mice // J. Microbiol. Biotechnol. 2021;31(2):181-188. DOI: 10.4014/jmb.2009.09005.
27. Quan L.H., Zhang C., Dong M. et al. Myristoleic acid produced by enterococci reduces obesity through brown adipose tissue activation // Gut. 2020;69(7):1239-1247. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319114.
28. Ondee T., Pongpirul K., Janchot K. et al. *Lactiplantibacillus plantarum* dfai outperforms *Enterococcus faecium* dfai on anti-obesity in high fat-induced obesity mice possibly through the differences in gut dysbiosis attenuation, despite the similar anti-inflammatory properties // Nutrients. 2021;14(1):80. DOI: 10.3390/nu14010080.
29. Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Лямин А.В. и др. Оценка видового разнообразия анаэробной кишечной микробиоты у детей и подростков с экзогенно-конституциональным ожирением // Вопросы питания. 2024;93(3):14-22. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-3-14-22.
30. Leylabadlo H.E., Ghotaslou R., Feizabadi M.M. et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview // Microb. Pathog. 2020;149:104344. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104344.
31. Maioli T.U., Borrás-Nogues E., Torres L. et al. Possible benefits of *Faecalibacterium prausnitzii* for obesity-associated gut disorders // Front. Pharmacol. 2021;12:740636. DOI: 10.3389/fphar.2021.740636.
32. Vallianou N., Christodoulatos G.S., Karampela I. et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and perspectives // Biomolecules. 2021;12(1):56. DOI: 10.3390/biom12010056.
33. Yang M., Wang J.H., Shin J.H. et al. Pharmaceutical efficacy of novel human-origin *Faecalibacterium prausnitzii* strains on high-fat-diet-induced obesity and associated metabolic disorders in mice // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2023;14:1220044. DOI: 10.3389/fendo.2023.1220044.
22. Barssotti L., Abreu I.C.M.E., Brandão A.B.P. et al. *Saccharomyces boulardii* modulates oxidative stress and renin angiotensin system attenuating diabetes-induced liver injury in mice. Sci. Rep. 2021;11(1):9189. DOI: 10.1038/s41598-021-88497-w.
23. Rondanelli M., Miraglia N., Putignano P. et al. Effects of 60-day *Saccharomyces boulardii* and superoxide dismutase supplementation on body composition, hunger sensation, pro/antioxidant ratio, inflammation and hormonal lipo-metabolic biomarkers in obese adults: A double-blind, placebo-controlled trial. Nutrients. 2021;13(8):2512. DOI: 10.3390/nu13082512.
24. Zhao Y., Yang H., Wu P. et al. *Akkermansia muciniphila*: A promising probiotic against inflammation and metabolic disorders. Virulence. 2024;15(1):2375555. DOI: 10.1080/21505594.2024.2375555.
25. Rodrigues V.F., Elias-Oliveira J., Pereira Í.S. et al. *Akkermansia muciniphila* and gut immune system: A good friendship that attenuates inflammatory bowel disease, obesity, and diabetes. Front. Immunol. 2022;13:934695. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934695.
26. Huang J., Huang J., Yin T. et al. *Enterococcus faecium* R0026 combined with *Bacillus subtilis* R0179 prevent obesity-associated hyperlipidemia and modulate gut microbiota in C57BL/6 mice. J. Microbiol. Biotechnol. 2021;31(2):181-188. DOI: 10.4014/jmb.2009.09005.
27. Quan L.H., Zhang C., Dong M. et al. Myristoleic acid produced by enterococci reduces obesity through brown adipose tissue activation. Gut. 2020;69(7):1239-1247. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319114.
28. Ondee T., Pongpirul K., Janchot K. et al. *Lactiplantibacillus plantarum* dfai outperforms *Enterococcus faecium* dfai on anti-obesity in high fat-induced obesity mice possibly through the differences in gut dysbiosis attenuation, despite the similar anti-inflammatory properties. Nutrients. 2021;14(1):80. DOI: 10.3390/nu14010080.
29. Migacheva N.B., Skvortsova O.V., Lyamin A.V. et al. Assessment of species diversity of anaerobic intestinal microbiota in children and adolescents with exogenous constitutional obesity. Problems of Nutrition. 2024;93(3):14-22. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-3-14-22. (In Russ.)
30. Leylabadlo H.E., Ghotaslou R., Feizabadi M.M. et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. Microb. Pathog. 2020;149:104344. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104344.
31. Maioli T.U., Borrás-Nogues E., Torres L. et al. Possible benefits of *Faecalibacterium prausnitzii* for obesity-associated gut disorders. Front. Pharmacol. 2021;12:740636. DOI: 10.3389/fphar.2021.740636.
32. Vallianou N., Christodoulatos G.S., Karampela I. et al. Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and perspectives. Biomolecules. 2021;12(1):56. DOI: 10.3390/biom12010056.
33. Yang M., Wang J.H., Shin J.H. et al. Pharmaceutical efficacy of novel human-origin *Faecalibacterium prausnitzii* strains on high-fat-diet-induced obesity and associated metabolic disorders in mice. Front. Endocrinol. (Lausanne). 2023;14:1220044. DOI: 10.3389/fendo.2023.1220044.



- Endocrinol. (Lausanne). 2023;14:1220044. DOI: 10.3389/fendo.2023.1220044.
34. Balamurugan R., George G., Kabeerdoss J. et al. Quantitative differences in intestinal *Faecalibacterium prausnitzii* in obese Indian children // Br. J. Nutr. 2010;103(3):335-338. DOI: 10.1017/S0007114509992182.
35. Rodríguez-Lara A., Plaza-Díaz J., López-Uriarte P. et al. Fiber consumption mediates differences in several gut microbes in a subpopulation of young Mexican adults // Nutrients. 2022;14(6):1214. DOI: 10.3390/nu14061214.
36. Crovesy L., Masterson D., Rosado E.L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review // Eur. J. Clin. Nutr. 2020;74(9):1251-1262. DOI: 10.1038/s41430-020-0607-6.
37. Cheng J., Hu J., Geng F., Nie S. *Bacteroides* utilization for dietary polysaccharides and their beneficial effects on gut health // Food Sci. Hum. Welln. 2022;11(5):1101-1110. DOI: 10.1016/j.fshw.2022.04.002.
38. Ryu S.W., Moon J.C., Oh B.S. et al. Anti-obesity activity of human gut microbiota *Bacteroides stercoris* KGMBo2265 // Arch. Microbiol. 2023;206(1):19. DOI: 10.1007/s00203-023-03750-2.
39. Wen X., Feng X., Xin F. et al. *B. vulgatus* ameliorates high-fat diet-induced obesity through modulating intestinal serotonin synthesis and lipid absorption in mice // Gut Microbes. 2024;16(1):2423040. DOI: 10.1080/19490976.2024.2423040.
40. Fabersani E., Portune K., Campillo I. et al. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 alleviates inflammation within the gut-adipose tissue axis involving TLR5 signaling in obese mice // Sci. Rep. 2021;11(1):11788. DOI: 10.1038/s41598-021-90888-y.
41. Vander Wyst K.B., Ortega-Santos C.P., Toffoli S.N. et al. Diet, adiposity, and the gut microbiota from infancy to adolescence: A systematic review // Obes. Rev. 2021;22(5):e13175. DOI: 10.1111/obr.13175.
42. Ma M., Su J., Wang Y. et al. Association of body mass index and intestinal (faecal) *Streptococcus* in adults in Xining city, China P.R. // Benef. Microbes. 2022;13(6):465-472. DOI: 10.3920/BM2021.0046.
43. Zhou M., Peng C., Miao Z. et al. Improved diet-based nutritional interventions can improve childhood obesity with the synergistic regulation of gut microbiota // Benef. Microbes. 2024;15(5):495-513. DOI: 10.1163/18762891-bja00019.
44. Squillario M., Bonaretti C., La Valle A. et al. Gut-microbiota in children and adolescents with obesity: inferred functional analysis and machine-learning algorithms to classify microorganisms // Sci. Rep. 2023;13(1):11294. DOI: 10.1038/s41598-023-36533-2.
45. Palmas V., Pisanu S., Madau V. et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults // Sci. Rep. 2021;11(1):5532. DOI: 10.1038/s41598-021-84928-w.
46. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением // Доказательная гастроэнтерология. 2018;7(3):4-10. DOI: 10.17116/dokgastro201870314.
47. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // 34. Balamurugan R., George G., Kabeerdoss J. et al. Quantitative differences in intestinal *Faecalibacterium prausnitzii* in obese Indian children. Br. J. Nutr. 2010;103(3):335-338. DOI: 10.1017/S0007114509992182.
35. Rodríguez-Lara A., Plaza-Díaz J., López-Uriarte P. et al. Fiber consumption mediates differences in several gut microbes in a subpopulation of young Mexican adults. Nutrients. 2022;14(6):1214. DOI: 10.3390/nu14061214.
36. Crovesy L., Masterson D., Rosado E.L. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. Eur. J. Clin. Nutr. 2020;74(9):1251-1262. DOI: 10.1038/s41430-020-0607-6.
37. Cheng J., Hu J., Geng F., Nie S. *Bacteroides* utilization for dietary polysaccharides and their beneficial effects on gut health. Food Sci. Hum. Welln. 2022;11(5):1101-1110. DOI: 10.1016/j.fshw.2022.04.002.
38. Ryu S.W., Moon J.C., Oh B.S. et al. Anti-obesity activity of human gut microbiota *Bacteroides stercoris* KGMBo2265. Arch. Microbiol. 2023;206(1):19. DOI: 10.1007/s00203-023-03750-2.
39. Wen X., Feng X., Xin F. et al. *B. vulgatus* ameliorates high-fat diet-induced obesity through modulating intestinal serotonin synthesis and lipid absorption in mice. Gut Microbes. 2024;16(1):2423040. DOI: 10.1080/19490976.2024.2423040.
40. Fabersani E., Portune K., Campillo I. et al. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 alleviates inflammation within the gut-adipose tissue axis involving TLR5 signaling in obese mice. Sci. Rep. 2021;11(1):11788. DOI: 10.1038/s41598-021-90888-y.
41. Vander Wyst K.B., Ortega-Santos C.P., Toffoli S.N. et al. Diet, adiposity, and the gut microbiota from infancy to adolescence: A systematic review. Obes. Rev. 2021;22(5):e13175. DOI: 10.1111/obr.13175.
42. Ma M., Su J., Wang Y. et al. Association of body mass index and intestinal (faecal) *Streptococcus* in adults in Xining city, China P.R. Benef. Microbes. 2022;13(6):465-472. DOI: 10.3920/BM2021.0046.
43. Zhou M., Peng C., Miao Z. et al. Improved diet-based nutritional interventions can improve childhood obesity with the synergistic regulation of gut microbiota. Benef. Microbes. 2024;15(5):495-513. DOI: 10.1163/18762891-bja00019.
44. Squillario M., Bonaretti C., La Valle A. et al. Gut-microbiota in children and adolescents with obesity: inferred functional analysis and machine-learning algorithms to classify microorganisms. Sci. Rep. 2023;13(1):11294. DOI: 10.1038/s41598-023-36533-2.
45. Palmas V., Pisanu S., Madau V. et al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. Sci. Rep. 2021;11(1):5532. DOI: 10.1038/s41598-021-84928-w.
46. Гурова М.М., Новикова В.П., Хавкин А.И. The state of gut microbiota and clinical-metabolic features in children with overweight and obesity. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2018;7(3):4-10. DOI: 10.17116/dokgastro201870314. (In Russ.)
47. Drapkina O.M., Korneeva O.N. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. Therapeutic Archive. 2016;88(9):135-142. DOI: 10.17116/terarkh2016889135-142. (In Russ.)



- Терапевтический архив. 2016;88(9):135-142. DOI: 10.17116/terarkh2016889135-142.
48. Rondanelli M., Gasparri C., Peroni G. et al. The potential roles of very low calorie, very low calorie ketogenic diets and very low carbohydrate diets on the gut microbiota composition // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:662591. DOI: 10.3389/fendo.2021.662591.
  49. Yin X.Q., An Y.X., Yu C.G. et al. The association between fecal short-chain fatty acids, gut microbiota, and visceral fat in monozygotic twin pairs // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022;15:359-368. DOI: 10.2147/DMSO.S338113.
  50. Olivares P., Pacheco A., Aranha L. et al. Gut microbiota of adults with different metabolic phenotypes // *Nutrition*. 2021 Oct;90:111293. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111293.
  51. Alili R., Belda E., Fabre O. et al. Characterization of the gut microbiota in individuals with overweight or obesity during a real-world weight loss dietary program: A focus on the *Bacteroides* 2 enterotype // *Biomedicine*. 2021;10(1):16. DOI: 10.3390/biomedicine10010016.
  52. Егшатын Л.В., Кушханашкова Д.А., Ермилова Е.С., Аскерханов Р.Г. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций // *Эндокринная хирургия*. 2019;13(1):5-16. DOI: 10.14341/serg10112.
  53. Chanda W., Jiang H., Liu S.J. The ambiguous correlation of *Blautia* with obesity: A systematic review // *Microorganisms*. 2024;12(9):1768. DOI: 10.3390/microorganisms12091768.
  54. Holmberg S.M., Feeney R.H., Prasoodanan P.K.V. et al. The gut commensal *Blautia* maintains colonic mucus function under low-fiber consumption through secretion of short-chain fatty acids // *Nat. Commun.* 2024;15(1):3502. DOI: 10.1038/s41467-024-47594-w.
  55. Li X., Li Z., He Y. et al. Regional distribution of *Christensenellaceae* and its associations with metabolic syndrome based on a population-level analysis // *Peer J*. 2020;8:e9591. DOI: 10.7717/peerj.9591.
  56. Mazier W., Le Corf K., Martinez C. et al. A new strain of *Christensenella minuta* as a potential biotherapy for obesity and associated metabolic diseases // *Cells*. 2021;10(4):823. DOI: 10.3390/cells10040823.
  48. Rondanelli M., Gasparri C., Peroni G. et al. The potential roles of very low calorie, very low calorie ketogenic diets and very low carbohydrate diets on the gut microbiota composition. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:662591. DOI: 10.3389/fendo.2021.662591.
  49. Yin X.Q., An Y.X., Yu C.G. et al. The association between fecal short-chain fatty acids, gut microbiota, and visceral fat in monozygotic twin pairs. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022;15:359-368. DOI: 10.2147/DMSO.S338113.
  50. Olivares P., Pacheco A., Aranha L. et al. Gut microbiota of adults with different metabolic phenotypes. *Nutrition*. 2021 Oct;90:111293. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111293.
  51. Alili R., Belda E., Fabre O. et al. Characterization of the gut microbiota in individuals with overweight or obesity during a real-world weight loss dietary program: A focus on the *Bacteroides* 2 enterotype. *Biomedicine*. 2021;10(1):16. DOI: 10.3390/biomedicine10010016.
  52. Egshatyan L.V., Kushkhanashkhova D.A., Ermilova E.S., Askerkhanov R.G. Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):5-16. DOI: 10.14341/serg10112. (In Russ.)
  53. Chanda W., Jiang H., Liu S.J. The ambiguous correlation of *Blautia* with obesity: A systematic review. *Microorganisms*. 2024;12(9):1768. DOI: 10.3390/microorganisms12091768.
  54. Holmberg S.M., Feeney R.H., Prasoodanan P.K.V. et al. The gut commensal *Blautia* maintains colonic mucus function under low-fiber consumption through secretion of short-chain fatty acids. *Nat. Commun.* 2024;15(1):3502. DOI: 10.1038/s41467-024-47594-w.
  55. Li X., Li Z., He Y. et al. Regional distribution of *Christensenellaceae* and its associations with metabolic syndrome based on a population-level analysis. *Peer J*. 2020;8:e9591. DOI: 10.7717/peerj.9591.
  56. Mazier W., Le Corf K., Martinez C. et al. A new strain of *Christensenella minuta* as a potential biotherapy for obesity and associated metabolic diseases. *Cells*. 2021;10(4):823. DOI: 10.3390/cells10040823.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Каравозова Анастасия Евгеньевна** – ординатор 1-го года обучения по специальности «Педиатрия» кафедры пропедвтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0006-4496-0435.

**Менщикова Валерия Евгеньевна** – аспирант 1-го года обучения по специальности «Педиатрия» кафедры пропедвтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0007-1119-7258.

**Карцева Татьяна Валерьевна** – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой пропедвтики детских болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава

## ABOUT THE AUTHORS

**Anastasia E. Karavozova** – 1<sup>st</sup> year Resident in the specialty “Pediatrics”, Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0006-4496-0435.

**Valeria E. Menshchikova** – 1<sup>st</sup> year Post-graduate Student in the specialty “Pediatrics”, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0007-1119-7258.

**Tatiana V. Kartseva** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Propedeutics of Pediatric Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7007-1996.

**Tatiana I. Ryabichenko** – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational

России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7007-1996.

**Рябиченко Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0990-0078.

**Обухова Ольга Олеговна** – д-р мед. наук, руководитель лаборатории иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9834-1799.

Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0990-0078.

**Olga O. Obukhova** – Dr. Sci. (Med.), Head, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9834-1799.



## Причины возрастной алопеции с точки зрения современной морфологии

А.А. Баландин, В.В. Тиунова, И.А. Баландина

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

### АННОТАЦИЯ

Старение – процесс, заложенный самой природой, сложный и многокомпонентный, заключающийся в постепенном развитии биологических нарушений, которые системно ослабляют способность организма противостоять стрессовым факторам и способствуют развитию хронических заболеваний. Однако благодаря поступательному развитию медицинских технологий человек не просто может позволить себе минимизировать ущерб от этого процесса, но и выглядеть привлекательным и здоровым даже в почтенном возрасте. В современных реалиях – это более чем достижимая цель. В данном обзоре освещены, на наш взгляд, основные морфологические факторы, приводящие к ухудшению качества прически вследствие возрастной алопеции – инволютивные изменения сосудистого русла и лимфатической системы кожи с изменением ее межклеточного вещества, истощение ниш стволовых клеток волосных фолликулов, а также рассматривается митохондриальная теория старения. Дальнейшее детальное изучение этих факторов необходимо для понимания тонких клеточных механизмов старения, что позволит их замедлить, а по возможности и полностью нивелировать. Данная стратегия выигрышна в перспективе и может существенно продвинуть такие сферы медицины, как трихология, косметология, гериатрия, а также оказать влияние на тактические подходы фармакологических компаний, занимающихся разработкой лекарственных средств, направленных на профилактику возрастной алопеции. Быть может, спустя время иметь длинные, пышные, а главное, свои волосы в старческом возрасте будет само собой разумеющейся задачей.

**Ключевые слова:** волос, старение, алопеция, морфология.

**Образец цитирования:** Баландин А.А., Тиунова В.В., Баландина И.А. Причины возрастной алопеции с точки зрения современной морфологии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):112-125. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-112-125

## The causes of age-related alopecia from the point of view of modern morphology

A.A. Balandin, V.V. Tiunova, I.A. Balandina

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

### ABSTRACT

Aging is an inherent natural process, complex and multicomponent, consisting of the gradual accumulation of biological changes that at the systemic level weaken the body's ability to resist stress factors, and contribute to the development of chronic diseases. However, thanks to the progressive development of medical technologies, humanity can not only afford to minimize the damage from this process, but also look attractive and healthy even at an advanced age. In the realities of modern life, this is a more than achievable goal. This review highlights, in our opinion, the main morphological factors leading to deterioration in the quality of hair due to age-related alopecia – involutional changes in the vascular bed and the skin lymphatic system with a change in its intercellular substance, depletion of the of stem cell niches of hair follicles, and also the mitochondrial theory of aging is considered. Further detailed study of these factors is necessary to understand the subtle cellular mechanisms of aging, which will slow them down, and, if possible, completely neutralize them. This strategy

Поступила в редакцию 25.11.2024  
Прошла рецензирование 17.12.2024  
Принята к публикации 13.01.2025

Автор, ответственный за переписку  
Баландин Анатолий Александрович: ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. 614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.  
E-mail: balandinnauka@mail.ru

Received 25.11.2024  
Revised 17.12.2024  
Accepted 13.01.2025

Corresponding author  
Anatolii A. Balandin: Perm State Medical University named after acad. E.A. Vagner, 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russia.  
E-mail: balandinnauka@mail.ru

is profitable over the long term and can significantly advance such areas of medicine as trichology, cosmetology, geriatrics, and also influence the tactical approaches of pharmaceutical companies engaged in the development of drugs for preventing age-related alopecia. Perhaps, after a while, having long, lush, and most importantly, your own hair in old age will be a matter of course.

**Keywords:** hair, aging, alopecia, morphology

**Citation example:** Balandin A.A., Tiunova V.V., Balandina I.A. The causes of age-related alopecia from the point of view of modern morphology. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):112-125. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-112-125

## ВВЕДЕНИЕ

Значимое увеличение продолжительности жизни людей за последние десятилетия является невероятным достижением человеческой цивилизации. Этот прогресс достигнут благодаря системному подходу со стороны медицины: снижению смертности за счет разработки все более новых и совершенных алгоритмов лечения тех или иных заболеваний, технологическому прогрессу, фармакологическим разработкам, а также улучшению социально-бытовых условий [1–4]. По данным современной научной литературы среди стран мира самая высокая ожидаемая продолжительность жизни – у японских женщин: более 87 лет. А в 40-х годах XIX в. рекорд принадлежал шведкам, средняя продолжительность жизни которых составляла всего-то 46 лет [2].

Однако увеличить продолжительность жизни – для пытливого человечества слишком слабая задача. Сохранение здоровья и красоты на должном уровне – актуальная цель современной медицины. Неслучайно, с одной стороны, в последнее время появилось огромное количество фундаментальных и клинических научных исследований, посвященных изучению процессов старения и созданию действенных подходов к оказанию медицинской помощи пациентам геронтологического профиля [5–7]; с другой стороны, начиная уже с древних времен, поиск механизмов, сохраняющих молодость внешнего вида тела и, как следствие, хорошее самочувствие, считался чуть ли не первостепенной задачей. По этой причине, начиная со средних веков, постоянно шел поиск различных лекарственных растений, минералов и других природных средств с целью использования их в фармакологических целях для все более эффективного улучшения внешнего вида лица и тела, а также совершенствовались уже имеющиеся в арсенале методики [8]. В России развитие косметологии проходило поэтапно, периоды процветания и упадка этой

## INTRODUCTION

The significant increase in human life expectancy over the past decades is an incredible achievement of human civilization. This progress was achieved thanks to a systematic approach on the part of medicine: a decrease in mortality due to the development of progressively new and advanced algorithms for treating certain diseases, technological progress, pharmacological developments, and the improvement of social and living conditions [1–4]. According to modern scientific literature, among the countries of the world, the highest life expectancy is among Japanese women: more than 87 years. And in the 1840s, the record belonged to Swedish women, whose average life expectancy was only 46 years [2].

However, increasing life expectancy is too easy a task for enquiring mind of humanity. Maintaining health and beauty at the proper level is a relevant goal of modern medicine. It is no coincidence that, on the one hand, a huge number of fundamental and clinical trials devoted to the study of aging processes and the development of effective approaches to providing medical care to geriatric patients have recently appeared [5–7]; on the other hand, since ancient times, the search for mechanisms that preserve the youthful appearance of the body and, as a result, good health was considered almost a priority task. For this reason, since the Middle Ages, there was a constant search for various medicinal plants, minerals and other natural remedies for using them as medicines for an increasingly effective improvement of the appearance of the face and body, besides, the already available methods were refined [8]. In Russia, the development of cosmetology was gradual, periods of prosperity and decline alternated, which was mainly due to economic and political events in the country. Moreover, according to historical data, since the 19<sup>th</sup> century, when representatives of the female half of the aristocracy began to attend actively various noble events, outshining competitors with a



специальности чередовались, что было обусловлено в основном экономическими и политическими событиями в стране. При этом, согласно историческим сведениям, с начала XIX в., когда представители женской половины аристократии стали активно посещать различные светские мероприятия, затмить конкуренток красотой фигуры и молодостью лица стало для дам делом принципа [9, 10].

Медицинская трихология – одно из направлений дерматологии и косметологии, на сегодняшний день крайне перспективное, занимающееся изучением медицинских проблем кожи головы и волос. Задачей трихологов является создание новых клинических подходов для сохранения объема и качества волос, как при различных заболеваниях, так и у здоровых людей, а также совершенствование профилактики алопеции [11, 12].

Прическа является средством социокультурной коммуникации. Собственный стиль укладки волос позиционируется в современном обществе как индивидуализированный артефакт, благодаря которому обеспечивается обмен информацией между различными социальными группами [13].

Вопрос, волнующий миллионы людей во всем мире – Как сохранить молодость и здоровье, длину и объем собственной прически на протяжении всей жизни? Чтобы получить на него ответ, для начала нужно определиться с факторами, приводящими к оскудению волосяного покрова на голове к пожилому и старческому возрасту.

По этой причине в данном обзоре литературы будут рассмотрены современные представления ученых-морфологов о возрастной алопеции и факторах, которые ее вызывают.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить научные сведения о причинах возрастной алопеции с точки зрения современной морфологии.

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОНЯТИЯ ЗДОРОВОГО ВОЛОСА И ЕГО СТРОЕНИЯ

Что же это такое – здоровые волосы? Таким вопросом задался австралийский ученый Rodney D. Sinclair (2007) в своем исследовании. По его мнению, чтобы волосы соответствовали критерию «здоровые», они должны, во-первых, иметь должный объем (механическую прочность), а во-вторых, определенный блеск. Только при

nice figure and youthfulness of the face, became a matter of principle for them [9, 10].

Medical trichology is one of the areas of dermatology and cosmetology today, incredibly promising, studying medical problems of the scalp and hair. The task of trichologists is to develop new clinical approaches to maintaining the volume and quality of hair, both in various diseases and in healthy people, as well as improving the prevention of alopecia [11, 12].

Hairstyle is a mean of socio-cultural communication. One's own hairstyle is positioned in modern society as an individualized artifact, which ensures the exchange of information between different social groups [13].

The question that worries millions of people all over the world is: how to maintain youth and health, length and volume of your own hair throughout your life? In order to answer that question, you first need to determine the factors that lead depletion of hair on the head in elderly and senile individuals.

For this reason, our review will examine the current understanding of morphologists regarding age-related alopecia and the factors that cause it.

## AIM OF THE RESEARCH

To summarize the data on the causes of age-related alopecia from the point of view of modern morphology.

## SOME ASPECTS OF THE CONCEPT OF HEALTHY HAIR AND ITS STRUCTURE

What is healthy hair? This is the question posed by Australian scientist Rodney D. Sinclair (2007) in his research. In his opinion, for hair to meet the “healthy” criterion, it must, firstly, have the appropriate volume (mechanical strength) and, secondly, a shine. Only if these criteria are met, it is fair to say that the hair is truly healthy [14].

The hair shaft is composed of terminally differentiated keratinocytes produced by the hair follicle. The structure of the hair includes an outer hydrophobic lipid epicuticle and a layer of flattened overlapping cuticle cells surrounding elongated polyhedral cortical cells. The normal cuticle has a smooth appearance, which allows to reflect light and limits friction between hair shafts. It is responsible for the shine and texture of hair. Cortical cells surround an optional and often discontinuous central medulla. The cortical layer, in turn, determines many of the mechanical properties of the hair. The hair surface is covered with a covalently bonded monomolecular layer of a unique branched fatty acid, 18-methyleico-

наличии этих критериев можно утверждать, что волосы действительно являются здоровыми [14].

Стержень волоса состоит из терминально дифференцированных кератиноцитов, которые вырабатываются волосяным фолликулом. В структуру волоса входит внешняя гидрофобная липидная эпикутикула и слой уплотненных перекрывающихся клеток кутикулы, окружающих удлиненные многогранные кортикальные клетки. Нормальная кутикула имеет гладкий внешний вид, что позволяет отражать свет и ограничивает трение между стержнями волос. Она отвечает за блеск и текстуру волоса. Кортикальные клетки окружают необязательный и часто прерывистый центральный мозговой слой. Кортикальный слой, в свою очередь, определяет многие механические свойства волоса. Поверхность волоса покрыта ковалентно связанным мономолекулярным слоем уникальной разветвленной жирной кислоты – 18-метилэйкозановой. Зрелые и активно растущие волосяные фолликулы закрепляются в подкожной клетчатке и периодически регенерируют, постоянно проходя повторяющиеся циклы: роста – анагена, зрелого покоя – телогена и постепенной регрессии – катагена, запрограммированно уходя в апоптоз [14, 15].

Интересен и природный механизм пигментации волоса. Цистенинизированная форма меланина (эумеланин и феомеланин) волосяного стержня представляет собой химический продукт точных взаимодействий в пигментной системе волосяного фолликула между фолликулярными меланоцитами, кератиноцитами и фибробластами дермальных сосочков. Процесс фолликулярного меланогенеза включает в себя последовательную меланогенную активность фолликулярных меланоцитов, последующий перенос гранул меланина в кератиноциты коры и мозгового вещества, что приводит к формированию пигментированных стержней волос. Этот процесс достаточно сложен, состоит из каскада биохимических реакций и регулируется множеством ферментов, структурных и регуляторных белков, молекул-транспортеров, рецепторов и их лигандов, функционирующих на клеточном уровне во время развития волоса. Фолликулярный меланогенез непосредственно активен в стадии анагена, на пике цикла роста волоса, замедляясь в периоде телогена и полностью завершаясь в катагене [16–18].

Однако же вернемся непосредственно к возрастной алопеции. Какие природные факторы при нормальном физиологическом старении

sanoic. Mature and actively growing hair follicles are fixed in the subcutaneous tissue and regenerate on an intermittent basis, constantly going through repeating phases: growth (anagen), mature resting phase (telogen) and gradual regression (catagen), finally going into apoptosis [14, 15].

The process of follicular melanogenesis involves sequential melanogenic activity of follicular melanocytes, subsequent transfer of melanin granules to cortical and medullary keratinocytes, which leads to the formation of pigmented hair shafts. This process is quite complex, consists of a cascade of biochemical reactions and is regulated by a multitude of enzymes, structural and regulatory proteins, and transporter molecules, receptors and their ligands that function at the cellular level during hair development. Follicular melanogenesis is directly active during the anagen stage, at the peak of the hair growth cycle, slowing down during the telogen period and completely terminating in the catagen stage [16–18].

However, let us return directly to age-related alopecia. What natural factors during normal physiological aging affect a decrease in hair volume, reduce healthy shine and mechanical strength, negatively influencing on the very important appearance of hair? From the point of view of modern morphology, there are several such factors. We will try to understand each of them.

## VASCULAR FACTOR OF AGING

To begin with, it is worth noting that hair is an anatomical structure that is extremely vulnerable to ischemia. Kato et al. (2020) found that chronic skin ischemia reduces hair growth rate, hair shaft size and its pigmentation in the anagen phase, which may reflect one of the key components of alopecia and depigmentation pathogenesis (gray/white hair). The results of this study showed that the hair follicle is very sensitive to oxygen deficiency, and appropriate physiological oxygenation is a direct regulator of hair growth [19].

It is worth noting that the skin is a unique heterogeneous organ in its tissue architecture. There are many pronounced regional differences in its structure and functions, and aging is a key determinant that increases heterogeneity over time. Thus, the blood and lymphatic vessels of the skin, depending on their location in the dermis, experience various biomechanical and biochemical effects, and this is a key element. Evolutionarily, the skin vessels have adapted to this tissue anisotropy – unique anatomical and physiological mechanisms were formed. They represent a complex vascular system of the dermis microcirculatory bed that is organized as two

вливают на уменьшение объема волос, снижают здоровый блеск и ухудшают механическую прочность, негативно влияя на столь важный внешний вид шевелюры? С точки зрения современной морфологии таких факторов несколько. Постараемся разобраться с каждым из них.

### СОСУДИСТЫЙ ФАКТОР СТАРЕНИЯ

Для начала стоит отметить, что волос – это анатомическая структура, крайне уязвимая перед ишемией. Н. Kato et al. (2020) выявили, что хроническая ишемия кожи снижает скорость роста волос, уменьшает размер стержня волоса и подавляет пигментацию в фазе анагена, что может отражать одно из ключевых звеньев патофизиологии алопеции и депигментации (появление седины). Результаты данного исследования показали, что волосяной фолликул очень чувствителен к недостатку кислорода, а правильная физиологическая оксигенация является непосредственным регулятором роста волос [19].

Здесь стоит сделать отступление и заметить, что кожа по своей тканевой архитектонике является уникальным неоднородным органом. В ее структуре и функциях много выраженных региональных различий, а процессы старения являются определяющим фактором, увеличивающим неоднородность с течением времени. Таким образом, кровеносные и лимфатические сосуды кожи в зависимости от локализации в дерме испытывают различные биомеханические и биохимические воздействия, и это является ключевым звеном. Эволюционно сосуды кожи адаптировались к данной тканевой анизотропности – сформировались уникальные анатомо-физиологические механизмы. Они представляют собой сложную систему сосудов микроциркуляторного русла дермы, организованную в виде двух параллельных сплетений с капиллярными петлями, ветвящимися перпендикулярно от самого поверхностного сплетения. К пожилому возрасту появляется тенденция к атрофии тканей. Особенно данный процесс касается верхних слоев дермы. Это приводит к снижению численной плотности кровеносных капиллярных петель кожи. Так, в ходе исследований установлено, что для кожи в молодом возрасте в среднем характерно наличие около 60 таких петель на квадратный сантиметр дермы. Но вот к пожилому возрасту в коже лобной области количество капиллярных петель на лбу уменьшается примерно на 40 % [20, 21].

Возрастные изменения касаются и самих сосудов – это физиологический многофакторный

parallel plexuses with capillary loops extending perpendicularly from the most superficial plexus. By old age, a tendency towards tissue atrophy appears. The upper layers of the dermis are involved in this process predominantly. This leads to a decrease in the numerical density of blood capillary loops of the skin. Thus, it was established that the skin at a young age have on average 60 such loops per square centimeter of the dermis. However, by old age, in the skin of the frontal region of the head, the number of capillary loops decreases by about 40% [20, 21].

Vessels themselves also undergo age-related changes – this is a physiological multifactorial process that affects all types of vessels without exception, from large arteries to the smallest arterioles and venules of the microcirculatory system. Aging is manifested in impaired vasomotor function, altered secretory phenotype, deteriorated intercellular transport function, structural remodeling and deterioration of the barrier function between the blood and the vascular smooth muscle layer [22]. A comprehensive review devoted to the deterioration of regeneration and the prolongation of repair time of the endothelium – mesenchymal cells of the inner monolayer, which overlays the inner surface of blood vessels, was presented by Vlasova et al. (2023). The endothelium has an incredible ability to adapt to physiological changes as soon as possible, but age-related progressive degeneration significantly interferes with restoration and maintenance of tissue balance. The authors considered such factors as mitochondrial dysfunction, changes in the regulation of apoptosis and autophagy, cell cycle dysregulation, and changes in protein homeostasis as putative mechanisms of endothelial aging [23].

Thus, according to the literature, age-related changes in skin vessels lead to a decrease in hair growth rate, hair shaft size and suppression of pigmentation in the anagen phase.

### LYMPHODYNAMICS AND IMBALANCE OF THE INTERCELLULAR MATRIX OF THE SKIN

The lymphatic system is a critical role in fluid transport, antigen delivery and tissue homeostasis [24–26].

Kataru et al. (2022), using fluorescence immunohistochemistry and flow cytometry, confirmed that lymphatic vessel density decreases by advanced age. Indocyanine green lymphangiography and dendritic cell migration assays confirmed that aging decreases both lymph pumping and cell migration via lymphatic vessels. At the cellular level, aging causes a



процесс, затрагивающий все без исключения типы сосудов, от крупных артерий до мельчайших артериол и венул в системе микроциркуляции. Старение проявляется в нарушении вазомоторной функции, изменении секреторного фенотипа, замедлении межклеточной транспортной функции, структурном ремоделировании и ухудшении барьерной функции между кровью и гладкомышечным слоем сосудов [22]. Обстоятельный обзор, посвященный ухудшению качества регенерации и удлинению времени репарации эндотелия – клеток внутреннего монослоя мезенхимного происхождения, который выстилает внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, представили Т.И. Власова с соавт. (2023). Эндотелий обладает невероятной возможностью в кратчайшие сроки адаптироваться к физиологическим изменениям, но прогрессирующая дегенерация, вызванная процессом старения, значительно препятствует механизмам восстановления и поддержания тканевого баланса. В качестве предполагаемых механизмов старения эндотелия авторами рассмотрены такие факторы, как митохондриальная дисфункция, изменение регуляции программ апоптоза и аутофагии, дисрегуляция клеточного цикла, изменение гомеостаза белков [23].

Таким образом, по данным научной литературы, возрастные изменения сосудов кожи приводят к снижению скорости роста волоса, уменьшению размера его стержня и подавлению пигментации в фазе анагена.

### **ЛИМФОДИНАМИКА И «РАЗБАЛАНСИРОВКА» МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА КОЖИ**

Лимфатическая система имеет фундаментальное значение в транспортировке жидкости, доставке антигенов и поддержании тканевого гомеостаза [24–26].

R.P. Kataru et al. (2022), используя методы флуоресцентной иммуногистохимии и проточную цитометрию, подтвердили, что к пожилому возрасту плотность лимфатических сосудов кожи уменьшается. Лимфангиография с индоцианиновым зеленым и анализ миграции дендритных клеток подтверждают, что процесс старения уменьшает как скорость тока лимфы, так и миграцию клеток по лимфатическим сосудам. На клеточном уровне старение вызывает снижение передачи сигналов VEGFR-3, что приводит к усилению апоптоза эндотелиоцитов и истончению кожи. Наконец, исследователи также выявили,

decrease in VEGFR-3 signaling, which leads to increased endothelial cell apoptosis and skin thinning. Finally, the researchers also found that aging causes a decrease in lymphatic chemokine production and alters the expression of junctional and adhesion molecules in endothelial cells. This, in turn, leads to increased perilymphatic inflammation and nitrosative stress which may further contribute to physiological damage to tissue that directly leads to aging. Taken together, this study provides insight into the various biochemical mechanisms at the cellular level that contribute to lymphatic dysfunction during aging, which, in turn, exacerbates skin aging [24].

Matrix proteins are secreted extracellular proteins that bear no primary structural functions but play a key role in tissue remodeling during development, maintenance of homeostasis, wound healing, and, importantly, aging mechanisms. Despite their low expression after birth, matrix proteins in skin cells support the structural function of many extracellular matrix proteins, such as collagens [27, 28].

In the niche of hair follicle stem cells, matrix proteins such as periostin, tenascin C, and fibulin 1, function, modulating stem cell activity during the hair cycle and stabilizing arrector pili muscle attachment to the hair follicle during piloerection (so called goosebumps) [27, 29].

With age, the number of matrix proteins in the intercellular space decreases. This leads to early depletion of rapidly developing stem cells, a decrease in the expression of collagen type proteins, which, as a consequence, causes skin thickening and subsequent atrophy of the superficial microvasculature [27].

Summarizing the above, it should be noted that the combination of a decrease in lymph pumping, cell migration through lymphatic vessels and a decrease in matrix proteins in the intercellular space by old age leads to impaired homeostasis and, as a consequence, impaired nutrition of hair follicles.

### **DEPLETION OF HAIR FOLLICLE STEM CELL NICHES**

Stem cells have the ability to self-renew and generate functionally differentiated cell types. The main role of adult stem cells is to maintain tissue homeostasis and repair damaged tissues [30, 31].

In the skin, as in other organs, various types of stem cells were found, including those associated with hair, called hair follicle stem cells (HFSCs). These, as researchers found out, regulate hair growth. Later, melanocyte stem cells (MESC) were discovered [30].



что старение вызывает снижение выработки лимфой хемокинов и изменяет экспрессию клеток эндотелия в соединительных молекулах и молекулах адгезии. Это, в свою очередь, приводит к усилению перилимфатического воспаления и нитрозативному стрессу, которые могут дополнительно стимулировать физиологический «износ» ткани, что и приводит непосредственно к старению. В совокупности данное исследование приоткрывает дверь к пониманию работы различных биохимических механизмов на клеточном уровне, способствующих нарушению функции лимфатической системы в процессе старения, что, в свою очередь, усугубляет скорость старения кожи [24].

Матриксные белки – это секретируемые внеклеточные белки, которые не выполняют первичные структурные функции, но играют ключевую роль в ремоделировании тканей во время процесса их развития, поддержании гомеостаза, заживлении ран и, что важно, протекании механизмов старения. Несмотря на низкую экспрессию после рождения, матриксные белки в клетках кожи поддерживают структурную функцию многих белков внеклеточного матрикса, например, таких как коллагены [27, 28].

В нише стволовых клеток волосного фолликула функционируют такие матриксные белки, как периостин, тенасцин С, фибулин 1, модулирующие активность стволовых клеток во время цикла роста волос и участвующие в прикреплении *m. arrector pili* к волосному фолликулу во время пилоэрекции (та самая «гусиная кожа») [27, 29].

С возрастом содержание матриксных белков в межклеточном пространстве снижается. Это приводит к раннему истощению быстроразвивающихся стволовых клеток, снижению экспрессии различных типов коллагена, что, как следствие, вызывает уплотнение кожи и последующую атрофию поверхностной микроциркуляторной сосудистой сети [27].

Подводя промежуточный итог, следует отметить, что совокупность уменьшения скорости тока лимфы, миграции клеток по лимфатическим сосудам и снижения содержания матриксных белков в межклеточном пространстве к старческому возрасту приводит к нарушению гомеостаза и, как следствие, нарушению адекватного питания волосных фолликулов.

## ИСТОЩЕНИЕ НИШ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВОЛОСЯНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ

Стволовые клетки обладают способностью к самообновлению и генерированию функцио-

In 1978, R. Schofield suggested the concept of the stem cell niche. It is based on the hypothesis that the niche for HFSCs is an environment provided by neighboring non-HSCs. In this niche, hair progenitor cells retain their ability to self-renewal and their identity [32].

Currently, this hypothesis is not only confirmed by many studies, but also enhanced by new data. Thus, modern researchers claim that a niche is an entire microcosm consisting of many different cells. The niche includes cells directly adjacent to stem cells, their own differentiated progenies and other cellular components, such as blood vessels, lymphatic capillaries, nerves, stromal cells, adipocytes and many immune cells, such as regulatory T cells, tissue macrophages and mast cells [30, 33].

In animal experiments, it has been established that the telogen phase in older mice is more than twice as long as in young individuals, while the anagen phase, on the contrary, is slightly reduced. As a result, hair regeneration slows down significantly, hair covering becomes shorter and looks thinner, which ultimately causes alopecia. Scientists indicate a significant increase in the telogen phase in accordance with changes in the growth cycle and in the appearance of hair. Researchers explain this by the fact that the activity of HFSCs and their ability to form colonies in older mice are reduced compared to niches in young individuals. However, the transcriptional identity of HFSCs is retained, which leads to the conclusion of utmost importance: in older mice, the activity of HFSCs changes, but the latter do not die. This means that niches for stem cells operate for life [30].

An interesting study was performed by Chinese scientists. Xie et al. (2022) found that a decrease in diameter of the hair shaft (and with age, its anatomical shrinking occurs [34]) leads to a decrease in the physical niche size, which, as a consequence, mediates mechanical compression of HFSCs and their massive apoptotic loss. Biomechanically, cell compression activates the mechanosensitive channel Piezo1 which triggers calcium influx. This process, in turn, increases sensitivity to tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) depending on the hair cycle in otherwise resistant HFSCs and induces ectopic apoptosis. Constant hair shaft miniaturization during aging leads to long-term loss of HFSCs, causing continuous ectopic apoptosis via the activated Piezo1 channel. The results of this study reveal an unconventional role of the hair shaft, that initially considered as an inert structure, as a functional niche component determining HFSC survival. The study identified a mechanosensory axis regulating stem cell depletion caused by physical niche atrophy *in vivo* [35].

нально дифференцированных типов клеток. Основная роль взрослых стволовых клеток заключается в поддержании тканевого гомеостаза и восстановлении поврежденных тканей [30, 31].

В коже, как и в других органах, были обнаружены различные типы стволовых клеток, в том числе и те, которые связаны с волосами, получившие название «стволовые клетки волосяных фолликулов» (HFSC). Они, как выяснили исследователи, регулируют рост волос. Спустя время были открыты стволовые клетки меланоцитов (MESC) [30].

В 1978 г. Р. Шофилдом (R. Schofield) была предложена концепция ниши стволовых клеток. В ее основе – гипотеза о том, что ниша для HFSC представляет собой среду, создаваемую соседними обычными клетками. В этой нише клетки-предшественники волос сохраняют свою способность к самообновлению и идентичность [32].

В настоящее время данная гипотеза не просто подтверждается многими исследованиями, но и дополняется новыми сведениями. Так, современные исследователи утверждают, что ниша – это целый микромир, состоящий из множества клеток разного происхождения. В состав ниши входят клетки, непосредственно примыкающие к стволовым клеткам, собственные дифференцированные потомки стволовых клеток и других клеточных компонентов, например, кровеносных сосудов, лимфатических капилляров, нервов, стромальных клеток, адипоцитов и множества иммунных клеток, таких как регуляторные Т-клетки, тканевые макрофаги и тучные клетки [30, 33].

В исследованиях на экспериментальных животных установлено, что у пожилых мышей период телогена увеличивается по продолжительности более чем в два раза в сравнении с молодыми особями, а период анагена, наоборот, немного сокращается. Как следствие, значительно замедляется регенерация волос, визуально волосяной покров становится короче и выглядит более разреженным, что в итоге провоцирует алопецию. Ученые обращают внимание на разительное увеличение периода телогена согласно изменениям в цикле роста и во внешнем виде волос. Исследователи объясняют это тем, что активность HFSC и их способность образовывать колонии у пожилых мышей снижены в сравнении с нишами у молодых особей. Однако транскрипционная идентичность HFSC сохраняется, что приводит к крайне важному умозаключению: у пожилых мышей изменяется

Thus, a decrease in hair shaft diameter leads to a reduction in physical size of the stem cell niche, which, as a consequence, mediates mechanical HFSC compression, causing massive cell apoptosis and being the mechanosensory axis that regulates niche-atrophy-induced stem cell depletion.

## THE MITOCHONDRIAL THEORY OF AGING DEBATE

The mitochondrial free radical theory of aging has occupied a central place among lots of proposed theories of aging of biological organisms for several decades [36].

Denham Harman, the founder of the mitochondrial aging theory and a respected figure among gerontologists, at the end of the 20<sup>th</sup> century suggested that in the mitochondrial energy chain, free radical leakage is observed and this process is constant. Harman was sure that such free radical leakage is not controlled by cells and is an inevitable result of cellular respiration, similar to emission of carbon monoxide when an automobile engine is running. The mechanism of leakage involves a flow of electrons running along respiratory chains, which occurs near molecular oxygen. Some of these electrons escape beyond respiratory chains, bonding with oxygen. Subsequently, this forms molecules of free radicals that are destructive to living cells. According to his theory, the higher metabolic rate in a biological entity, the higher electron flow rate. This pattern causes a massive electron leakage and the formation of a large number of free radicals. As a result, biological species with a high metabolic rate do not live long, accumulating rapidly critical amounts of free radicals in their tissues, while those with a low metabolic rate, on the contrary, live much longer [37–40].

The mitochondrial theory of aging, thanks to the work of scientists, has been supplemented with many different clarifications, and the role of mitochondria in the aging process of the body is recognized by an increasing number of researchers. Neuromorphologists and neurophysiologists are especially active in working on this problem, since the brain is the most energy-consuming organ of the body, in the tissues of which are rich with a significant number of mitochondria [41–43].

The hair follicle is not such an energy-consuming organ as the brain, but there are interesting studies. For example, Singh et al. (2018) found a link between damage associated with mitochondrial function and phenotypic signs of skin aging and hair loss. Moreover, the experiments involving mice not only revealed a cause-and-effect relationship, but also

активность HFSC, но гибели последних не происходит. Это означает, что ниши для стволовых клеток функционируют до последних дней жизни [30].

Интересное исследование проведено китайскими учеными. Y. Xie et al. (2022) установили, что уменьшение диаметра волосяного стержня (а с возрастом происходит его анатомическое сужение [34]) приводит к уменьшению физиологического размера ниши, что, как следствие, опосредует механическое сжатие HFSC и массовый апоптоз клеток. Биомеханическое сжатие клеток активирует механочувствительный канал Piezo1, который запускает приток кальция. Этот процесс, в свою очередь, повышает чувствительность к фактору некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) в зависимости от цикла роста волос у резистентных в других отношениях HFSC и индуцирует уже эктопический апоптоз. Постоянная миниатюризация волосяного стержня в процессе старения приводит к долговременной потере HFSC, вызывая непрерывный эктопический апоптоз с помощью активированного канала Piezo1. Результаты исследования свидетельствуют о необычной роли волосяного стержня, изначально считавшегося инертной структурой, как функционального нишевого компонента, определяющего выживаемость HFSC. В ходе работы определена механосенсорная ось, регулирующая истощение стволовых клеток, вызванное атрофией физической ниши *in vivo* [35].

Итак, уменьшение диаметра волосяного стержня приводит к уменьшению физиологического размера ниши стволовых клеток, что, как следствие, опосредует механическое сжатие HFSC, обуславливая массовый апоптоз клеток и являясь механосенсорной осью, регулирующей истощение стволовых клеток, вызванное атрофией ниши.

## ДИСКУССИЯ О «МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ»

Митохондриальная свободнорадикальная теория старения на протяжении нескольких десятилетий занимает центральное место среди россыпи предложенных теорий старения биологического организма [36].

Денхэм Харман (Denham Harman), основоположник теории митохондриального старения, уважаемая фигура среди геронтологов, в конце XX в. предположил, что в процессе работы «энергетической цепи» митохондрий происходит утечка свободных радикалов, и этот процесс постоянен. Харман был уверен, что такая утечка

proved the reversibility of age-related alopecia by restoring mitochondrial function, which is an unprecedented fact [44].

A comprehensive review of the relationship between mitochondrial skin aging and age-related alopecia is presented by American scientists who believe that mitochondrial dysfunction causes alopecia by reducing the rate of hair regeneration due to several factors. First, during stem cell differentiation, a switch from glycolysis to oxidative phosphorylation occurs, which slows down the transition of hair to the telogen phase. Second, mitochondrial DNA depletion causes premature hair follicle dysfunction, which is manifested by marked hair loss. An important conclusion was also made that the process of hair loss can be stopped in case of downexpression of the mutant transgene, which may indirectly indicate the reversibility of the above mentioned processes [45, 46].

Thus, there are interesting studies that have revealed the relationship between molecular damage due to mitochondrial function with phenotypic features of skin aging and hair loss, and that mitochondrial dysfunction to determine alopecia reducing hair regeneration rate.

## CONCLUSION

Aging is an inherent natural process, complex and multicomponent, consisting of the gradual accumulation of biological changes that at the systemic level weaken the body's ability to resist stress factors and contribute to the development of chronic diseases. However, thanks to the progress in medical technologies, humanity can not only afford to minimize the aging-related damage, but also grow old "beautifully". Currently, to look attractive and healthy even late in life is a more than achievable goal. In our opinion, this review covered the main morphological factors that lead to deterioration in the quality of hair due to age-related alopecia. Further detailed study of these factors is necessary to understand the subtle cellular mechanisms of aging, which will slow them down, and, if possible, completely level them out. This strategy is advantageous in the long term and can significantly affect progress in such fields of medicine as trichology, cosmetology, geriatrics, and also influence the tactical approaches of pharmacological companies engaged in the development of drugs for preventing age-related alopecia. Perhaps, after a while, having long, lush, and most importantly, one's own hair in old age will be a matter of course.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.



радикалов не контролируется клетками и является неотвратимым результатом клеточного дыхания, подобно выбросу угарных газов при работе двигателя в автомобиле. Механизм утечки заключается в бегущем по дыхательным цепям потоке электронов, что происходит вблизи от молекулярного кислорода. Часть этих электронов вылетает за дыхательные цепи, вступая в связь с кислородом. Это в дальнейшем и образует молекулы разрушительных для живых клеток свободных радикалов. Согласно его теории, чем выше у биологического объекта уровень метаболизма, тем выше скорость потока электронов. Такая закономерность обуславливает массивную утечку электронов и формирование большого количества свободных радикалов. Как следствие, биологические виды с высоким уровнем метаболизма живут недолго, стремительно накапливая в своих тканях критическое значение свободных радикалов, а с низким уровнем метаболизма, напротив, живут гораздо дольше [37–40].

Митохондриальная теория старения, благодаря работе ученых, пополнялась множеством различных уточнений, а роль митохондрий в процессе старения организма признается все большим количеством исследователей. Особенно активно над этой проблемой работают нейроморфологи и нейрофизиологи, так как головной мозг – самый энергоемкий орган организма, в тканях которого находится значительное число митохондрий [41–43].

Волосистой фолликул не столь энергопотребляющий орган, как мозг, однако имеются интересные исследования. Так, B. Singh et al. (2018) выявили связь между повреждениями, ассоциированными с функционированием митохондрий, и фенотипическими признаками старения кожи и выпадением волос. Более того, исследования на мышцах не просто установили причинно-следственную связь, но еще и доказали обратимость возрастной алопеции путем восстановления функций митохондрий, что является беспрецедентным фактом [44].

Обстоятельный обзор, посвященный связи митохондриального старения кожи с возрастной алопецией, представлен американскими учеными, считающими, что митохондриальная дисфункция вызывает алопецию, снижая скорость регенерации волос из-за нескольких факторов. Во-первых, при дифференцировке стволовых клеток происходит переключение с гликолиза на окислительное фосфорилирование, что замедляет переход волоса в состояние телогена.

Во-вторых, истощение митохондриальной ДНК провоцирует раннюю дисфункцию волосистых фолликулов, что проявляется видимым выпадением волос. Был также сделан важный вывод о том, что процесс выпадения волосистого покрова может быть остановлен после отключения экспрессии мутантного трансгена, что косвенно может свидетельствовать об обратимости описанных выше процессов [45, 46].

Таким образом, имеются интересные исследования, выявившие связь между молекулярными повреждениями вследствие функционирования митохондрий с фенотипическими признаками старения кожи и выпадением волос, а также установлено, что митохондриальная дисфункция провоцирует алопецию, снижая скорость регенерации волос.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Старение – процесс, заложенный самой природой, сложный и многокомпонентный, заключающийся в постепенном развитии биологических нарушений, которые системно ослабляют способность организма противостоять стрессовым факторам и способствуют развитию хронических заболеваний. Однако благодаря поступательному развитию медицинских технологий человечество не просто может позволить себе минимизировать ущерб от этого процесса, но и стареть «красиво». Выглядеть привлекательным и здоровым даже в почтенном возрасте в современных реалиях – более чем достижимая цель. В данном обзоре были освещены, на наш взгляд, основные морфологические факторы, приводящие к ухудшению качества прически вследствие возрастной алопеции. Дальнейшее детальное изучение этих факторов необходимо для понимания тонких клеточных механизмов старения, что позволит их замедлить, а по возможности и полностью нивелировать. Данная стратегия выигрышна в перспективе и может существенно повлиять на прогресс в таких сферах медицины, как трихология, косметология, гериатрия, а также оказать влияние на тактические подходы фармакологических компаний, занимающихся разработкой лекарственных средств, направленных на профилактику возрастной алопеции. Быть может, спустя время иметь длинные, пышные, а главное, свои волосы в старческом возрасте будет само собой разумеющейся задачей.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прохоров Л.Ю. Увеличение активной продолжительности жизни пожилых людей за счет применения методов разрабатываемой общей теории омоложения организмов // Клиническая геронтология. 2017;23(9-10):55-56.
2. Aburto J.M., Villavicencio F., Basellini U. et al. Dynamics of life expectancy and life span equality // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2020;117(10):5250-5259. DOI: 10.1073/pnas.1915884117.
3. Gu J., Ming X. The influence of living conditions on self-rated health: evidence from China // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18(17):9200. DOI: 10.3390/ijerph18179200.
4. Reizine N.M., O'Donnell P.H. Modern developments in germline pharmacogenomics for oncology prescribing // CA Cancer J. Clin. 2022;72(4):315-332. DOI: 10.3322/caac.21722.
5. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Возрастные изменения в нижней полулунной дольке мозжечка у мужчин // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020;8(3):337-344. DOI: 10.23888/HMJ202083337-344.
6. фон Фингергут Г., Окамото Н., Араки А. и др. Факторы, влияющие на качество сна у пожилых россиян – городских жителей Дальнего Востока России. Роль алкоголя как фактора риска: кросс-секционное исследование // Journal of Siberian Medical Sciences. 2024;8(2):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-7-20.
7. Wleklík M., Uchmanowicz I., Jankowska-Polańska B. et al. The role of nutritional status in elderly patients with heart failure // J. Nutr. Health Aging. 2018;22(5):581-588. DOI: 10.1007/s12603-017-0985-1.
8. Pisanti S., Mencherini T., Esposito T. et al. The medieval skincare routine according to the formulations of Madgistra Trotula and the Medical School of Salerno and its reflection on cosmetology of the third millennium // J. Cosmet. Dermatol. 2023;22(2):542-554. DOI: 10.1111/jocd.15234.
9. Ермолаева Е.В., Эминова Б.Я., Джагутханова Т.Б. Развитие косметологии в России // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016;6(1):99.
10. Сточик А.А. Из истории становления косметологии в России. Первый московский институт врачебной косметики // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2019;3-4:88-95. DOI: 10.25742/NRIPH.2019.03.010.
11. Trüeb R.M., Rezende H.D., Dias M.F.R.G., Uribe N.C. Trichology and trichiatriy; etymological and terminological considerations // Int. J. Trichology. 2022;14(4):117-119. DOI: 10.4103/ijt.ijt\_104\_21.
12. Trüeb R.M., Dutra H., Dias M.F.R.G. Autistic-undisciplined thinking in the practice of medical trichology // Int. J. Trichology. 2019;11(1):1-7. DOI: 10.4103/ijt.ijt\_79\_18.
13. Светличная И.В. Влияние стиля прически на процессы коммуникации // Общество: философия, история, культура. 2018;11(55):156-163. DOI: 10.24158/fik.2018.11.29.

## REFERENCES

1. Prokhorov L.Yu. Increase active life expectancy of older people through the use of general theory of rejuvenating. *Clinical Gerontology*. 2017;23(9-10):55-56. (In Russ.)
2. Aburto J.M., Villavicencio F., Basellini U. et al. Dynamics of life expectancy and life span equality. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2020;117(10):5250-5259. DOI: 10.1073/pnas.1915884117.
3. Gu J., Ming X. The influence of living conditions on self-rated health: evidence from China. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(17):9200. DOI: 10.3390/ijerph18179200.
4. Reizine N.M., O'Donnell P.H. Modern developments in germline pharmacogenomics for oncology prescribing. *CA Cancer J. Clin*. 2022;72(4):315-332. DOI: 10.3322/caac.21722.
5. Balandin A.A., Zheleznov L.M., Balandina I.A. Age-related alterations in the inferior semilunar lobule of cerebellum in men. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(3):337-344. DOI: 10.23888/HMJ202083337-344. (In Russ.)
6. von Fingerhut G., Okamoto N., Araki A. et al. Factors related to sleep quality among community-dwelling Russian older people in the Far East. The role of alcohol as a risk factor: a cross-sectional study. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2024;8(2):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-2-7-20.
7. Wleklík M., Uchmanowicz I., Jankowska-Polańska B. et al. The role of nutritional status in elderly patients with heart failure. *J. Nutr. Health Aging*. 2018;22(5):581-588. DOI: 10.1007/s12603-017-0985-1.
8. Pisanti S., Mencherini T., Esposito T. et al. The medieval skincare routine according to the formulations of Madgistra Trotula and the Medical School of Salerno and its reflection on cosmetology of the third millennium. *J. Cosmet. Dermatol*. 2023;22(2):542-554. DOI: 10.1111/jocd.15234.
9. Ermolaeva E.V., Eminova B.Ya., Dzhagutkhanova T.B. Development of cosmetology in Russia. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016;6(1):99. (In Russ.)
10. Stochik A.A. From the history of formation of cosmetology in Russia. First Moscow institute of medical cosmetics. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2019;3-4:88-95. DOI: 10.25742/NRIPH.2019.03.010. (In Russ.)
11. Trüeb R.M., Rezende H.D., Dias M.F.R.G., Uribe N.C. Trichology and trichiatriy; etymological and terminological considerations. *Int. J. Trichology*. 2022;14(4):117-119. DOI: 10.4103/ijt.ijt\_104\_21.
12. Trüeb R.M., Dutra H., Dias M.F.R.G. Autistic-undisciplined thinking in the practice of medical trichology. *Int. J. Trichology*. 2019;11(1):1-7. DOI: 10.4103/ijt.ijt\_79\_18.
13. Svetlichnaya I.V. The impact of hairstyle on communication process. *Society: Philosophy, History, Culture*. 2018;11(55):156-163. DOI: 10.24158/fik.2018.11.29. (In Russ.)
14. Sinclair R.D. Healthy hair: what is it. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc*. 2007;12(2):2-5. DOI: 10.1038/sj.jidsymp.5650046.
15. Schneider M.R., Schmidt-Ullrich R., Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr.*

14. Sinclair R.D. Healthy hair: what is it // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2007;12(2):2-5. DOI: 10.1038/sj.jidsymp.5650046.
15. Schneider M.R., Schmidt-Ullrich R., Paus R. The hair follicle as a dynamic miniorgan // Curr. Biol. 2009;19(3):R132-142. DOI: 10.1016/j.cub.2008.12.005.
16. Slominski A., Wortsman J., Plonka P.M. et al. Hair follicle pigmentation // J. Invest. Dermatol. 2005;124(1):13-21. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23528.x.
17. Cao W., Mao H., McCallum N.C. et al. Biomimetic pheomelanin to unravel the electronic, molecular and supramolecular structure of the natural product // Chem. Sci. 2023;31(14):4183-4192. DOI: 10.1039/d2sc06418a.
18. Feng Z., Qin Y., Jiang G. Reversing gray hair: inspiring the development of new therapies through research on hair pigmentation and repigmentation progress // Int. J. Biol. Sci. 2023;19(14):4588-4607. DOI: 10.7150/ijbs.86911.
19. Kato H., Kinoshita K., Saito N. et al. The effects of ischemia and hyperoxygenation on hair growth and cycle // Organogenesis. 2020;16(3):83-94. DOI: 10.1080/15476278.2020.1794271.
20. Ryan T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin // Micron. 2004;35(3):161-171. DOI: 10.1016/j.micron.2003.11.010.
21. Cracowski J.L., Roustit M. Human skin microcirculation // Compr. Physiol. 2020;10(3):1105-1154. DOI: 10.1002/cphy.c190008.
22. Młodziński K., Świąteczak M., Rohun J. et al. Vascular aging and damage in patients with iron metabolism disorders // Diagnostics (Basel). 2022;12(11):2817. DOI: 10.3390/diagnostics12112817.
23. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3(87)):19-33. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.
24. Kataru R.P., Park H.J., Shin J. et al. Structural and functional changes in aged skin lymphatic vessels // Front. Aging. 2022;3:864860. DOI: 10.3389/fragi.2022.864860.
25. Quaresma J.A.S. Organization of the skin immune system and compartmentalized immune responses in infectious diseases // Clin. Microbiol. Rev. 2019;32(4):e00034-18. DOI: 10.1128/CMR.00034-18.
26. Skobe M., Detmar M. Structure, function, and molecular control of the skin lymphatic system // J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2000;5(1):14-19. DOI: 10.1046/j.1087-0024.2000.00001.x.
27. Raja E., Clarin M.T.R.D.C., Yanagisawa H. Matricellular proteins in the homeostasis, regeneration, and aging of skin // Int. J. Mol. Sci. 2023;24(18):14274. DOI: 10.3390/ijms241814274.
28. Cárdenas-León C.G., Mäemets-Allas K., Klaas M. et al. Matricellular proteins in cutaneous wound healing // Front. Cell Dev. Biol. 2022;10:1073320. DOI: 10.3389/fcell.2022.1073320.
29. Zhang M., Pal A., Lyu X. et al. Artificial-goosebump-driven microactuation // Nat. Mater. 2024;23(4):560-569. DOI: 10.1038/s41563-024-01810-6.
30. Jang H., Jo Y., Lee J.H., Choi S. Aging of hair follicle stem cells and their niches. BMB Rep. 2023;56(1):2-9. DOI: 10.5483/BMBRep.2022-0183.
31. Kolios G., Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respiration. 2013;85(1):3-10. DOI: 10.1159/000345615.
32. Biol. 2009;19(3):R132-142. DOI: 10.1016/j.cub.2008.12.005.
33. Slominski A., Wortsman J., Plonka P.M. et al. Hair follicle pigmentation. J. Invest. Dermatol. 2005;124(1):13-21. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23528.x.
34. Cao W., Mao H., McCallum N.C. et al. Biomimetic pheomelanin to unravel the electronic, molecular and supramolecular structure of the natural product. Chem. Sci. 2023;31(14):4183-4192. DOI: 10.1039/d2sc06418a.
35. Feng Z., Qin Y., Jiang G. Reversing gray hair: inspiring the development of new therapies through research on hair pigmentation and repigmentation progress. Int. J. Biol. Sci. 2023;19(14):4588-4607. DOI: 10.7150/ijbs.86911.
36. Kato H., Kinoshita K., Saito N. et al. The effects of ischemia and hyperoxygenation on hair growth and cycle. Organogenesis. 2020;16(3):83-94. DOI: 10.1080/15476278.2020.1794271.
37. Ryan T. The ageing of the blood supply and the lymphatic drainage of the skin. Micron. 2004;35(3):161-171. DOI: 10.1016/j.micron.2003.11.010.
38. Cracowski J.L., Roustit M. Human skin microcirculation. Compr. Physiol. 2020;10(3):1105-1154. DOI: 10.1002/cphy.c190008.
39. Młodziński K., Świąteczak M., Rohun J. et al. Vascular aging and damage in patients with iron metabolism disorders. Diagnostics (Basel). 2022;12(11):2817. DOI: 10.3390/diagnostics12112817.
40. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelium and aging: mechanisms for formation of senescence associated phenotype of endothelial cells. Regional Blood Circulation and Microcirculation. 2023;22(3(87)):19-33. DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.
41. Kataru R.P., Park H.J., Shin J. et al. Structural and functional changes in aged skin lymphatic vessels. Front. Aging. 2022;3:864860. DOI: 10.3389/fragi.2022.864860.
42. Quaresma J.A.S. Organization of the skin immune system and compartmentalized immune responses in infectious diseases. Clin. Microbiol. Rev. 2019;32(4):e00034-18. DOI: 10.1128/CMR.00034-18.
43. Skobe M., Detmar M. Structure, function, and molecular control of the skin lymphatic system. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2000;5(1):14-19. DOI: 10.1046/j.1087-0024.2000.00001.x.
44. Raja E., Clarin M.T.R.D.C., Yanagisawa H. Matricellular proteins in the homeostasis, regeneration, and aging of skin. Int. J. Mol. Sci. 2023;24(18):14274. DOI: 10.3390/ijms241814274.
45. Cárdenas-León C.G., Mäemets-Allas K., Klaas M. et al. Matricellular proteins in cutaneous wound healing. Front. Cell Dev. Biol. 2022;10:1073320. DOI: 10.3389/fcell.2022.1073320.
46. Zhang M., Pal A., Lyu X. et al. Artificial-goosebump-driven microactuation. Nat. Mater. 2024;23(4):560-569. DOI: 10.1038/s41563-024-01810-6.
47. Jang H., Jo Y., Lee J.H., Choi S. Aging of hair follicle stem cells and their niches. BMB Rep. 2023;56(1):2-9. DOI: 10.5483/BMBRep.2022-0183.
48. Kolios G., Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respiration. 2013;85(1):3-10. DOI: 10.1159/000345615.

30. Jang H., Jo Y., Lee J.H., Choi S. Aging of hair follicle stem cells and their niches // *BMB Rep.* 2023;56(1):2-9. DOI: 10.5483/BMBRep.2022-0183.
31. Kolios G., Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine // *Respiration.* 2013;85(1):3-10. DOI: 10.1159/000345615.
32. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell // *Blood Cells.* 1978;4(1-2):7-25.
33. Li K.N., Tumber T. Hair follicle stem cells as a skin-organizing signaling center during adult homeostasis // *EMBO J.* 2021;40(11):e107135. DOI: 10.15252/embj.2020107135.
34. Баландин А.А., Юдина В.В., Баландина И.А. и др. Морфологические изменения волосяной луковицы и стержня волоса к старческому возрасту // *Успехи геронтологии.* 2023;36(6):874-877. DOI: 10.34922/AE.2023.36.6.016.
35. Xie Y., Chen D., Jiang K. et al. Hair shaft miniaturization causes stem cell depletion through mechanosensory signals mediated by a Piezo1-calcium-TNF- $\alpha$  axis // *Cell Stem Cell.* 2022;29(1):70-85.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2021.09.009.
36. Bratic A., Larsson N.G. The role of mitochondria in aging // *J. Clin. Invest.* 2013;123(3):951-957. DOI: 10.1172/JCI64125.
37. Легащѐва Н.В., Новоточинова А.А. Митохондриальная теория старения // *Инновационная наука.* 2019;2:149-151.
38. Harman D. The aging process // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981;78(11):7124-7128. DOI: 10.1073/pnas.78.11.7124.
39. Harman D. Free radical theory of aging // *Mutat. Res.* 1992;275(3-6):257-266. DOI: 10.1016/0921-8734(92)90030-s.
40. Harman D. Aging: overview // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2001;928:1-21. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05631.x.
41. Баландин А.А., Тимганова Г.С., Баландина И.А. Гематозэнцефалический барьер на страже молодости головного мозга (лекция) // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2024;23(2(90)):90-96. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90.
42. Егорова А.В., Воронков Д.Н., Федорова Е.Н. и др. Особенности строения и функции митохондрий в нейронах и глиоцитах различных отделов головного мозга лабораторных грызунов // *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(2):5-13. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13.
43. Yin F., Jiang T., Cadenas E. Metabolic triad in brain aging: mitochondria, insulin/IGF-1 signalling and JNK signaling // *Biochem. Soc. Trans.* 2013;41(1):101-115. DOI: 10.1042/BST20120260.
44. Singh B., Schoeb T.R., Bajpai P. et al. Reversing wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function // *Cell Death Dis.* 2018;9(7):735. DOI: 10.1038/s41419-018-0765-9.
45. Ntarelli N., Gahoonia N., Aflatooni S. et al. Dermatologic manifestations of mitochondrial dysfunction: a review of the literature // *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(6):3303. DOI: 10.3390/ijms25063303.
46. Csekes E., Račková L. Skin aging, cellular senescence and natural polyphenols // *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12641. DOI: 10.3390/ijms222312641.
32. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells.* 1978;4(1-2):7-25.
33. Li K.N., Tumber T. Hair follicle stem cells as a skin-organizing signaling center during adult homeostasis. *EMBO J.* 2021;40(11):e107135. DOI: 10.15252/embj.2020107135.
34. Balandin A.A., Yudina V.V., Balandina I.A. et al. Morphological changes in the hair follicle and hair shaft in old age. *Advances in Gerontology.* 2023;36(6):874-877. DOI: 10.34922/AE.2023.36.6.016. (In Russ.)
35. Xie Y., Chen D., Jiang K. et al. Hair shaft miniaturization causes stem cell depletion through mechanosensory signals mediated by a Piezo1-calcium-TNF- $\alpha$  axis. *Cell Stem Cell.* 2022;29(1):70-85.e6. DOI: 10.1016/j.stem.2021.09.009.
36. Bratic A., Larsson N.G. The role of mitochondria in aging. *J. Clin. Invest.* 2013;123(3):951-957. DOI: 10.1172/JCI64125.
37. Legashcheva N.V., Novotochinova A.A. Mitochondrial theory of aging. *Innovation Science.* 2019;2:149-151. (In Russ.)
38. Harman D. The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1981;78(11):7124-7128. DOI: 10.1073/pnas.78.11.7124.
39. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat. Res.* 1992;275(3-6):257-266. DOI: 10.1016/0921-8734(92)90030-s.
40. Harman D. Aging: overview. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2001;928:1-21. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb05631.x.
41. Balandin A.A., Timganova G.S., Balandina I.A. Blood-brain barrier as guardian of brain youth (lecture). *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2024;23(2(90)):90-96. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90. (In Russ.)
42. Egorova A.V., Voronkov D.N., Fedorova E.N. et al. Structural and functional features of mitochondria in neurons and gliocytes of various cerebral regions of laboratory rodents. *Clinical and Experimental Morphology.* 2023;12(2):5-13. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.5-13. (In Russ.)
43. Yin F., Jiang T., Cadenas E. Metabolic triad in brain aging: mitochondria, insulin/IGF-1 signalling and JNK signaling. *Biochem. Soc. Trans.* 2013;41(1):101-115. DOI: 10.1042/BST20120260.
44. Singh B., Schoeb T.R., Bajpai P. et al. Reversing wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function. *Cell Death Dis.* 2018;9(7):735. DOI: 10.1038/s41419-018-0765-9.
45. Ntarelli N., Gahoonia N., Aflatooni S. et al. Dermatologic manifestations of mitochondrial dysfunction: a review of the literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(6):3303. DOI: 10.3390/ijms25063303.
46. Csekes E., Račková L. Skin aging, cellular senescence and natural polyphenols. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(23):12641. DOI: 10.3390/ijms222312641.

## ABOUT THE AUTHORS

**Anatolii A. Balandin** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Баландин Анатолий Александрович** – д-р мед. наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0002-3152-8380.

**Тиунова Валенсия Васильевна** – аспирант кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0009-0007-6629-5541.

**Баландина Ирина Анатольевна** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия. ORCID: 0000-0002-4856-9066.

University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia. ORCID: 0000-0002-3152-8380.

**Valensiya V. Tiunova** – Post-graduate Student, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Perm, Russia. ORCID: 0009-0007-6629-5541.

**Irina A. Balandina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy, Operative Surgery, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russia. ORCID: 0000-0002-4856-9066.





---

## ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

---

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование. Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: [https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie\\_jsms.doc](https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie_jsms.doc));

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. [www.ngmu.ru](http://www.ngmu.ru)); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

### ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предо-

ставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также предоставлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]...[2]...[3]... и т.д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляются по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

## **ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ**

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет ее по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.